AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN OCTOBRE 2022

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
31 octobre 2022
© Gouvernement du Québec, 2022

Québec

Avis transmis au ministre le 31 octobre 2022

TABLE DES MATIÈRES

ADDNUTRIV[MC] 4
OLIGO-ÉLÉMENTS *4*

AMGEVITA[MC] 12
UVÉITE *12*

COSENTYX[MC] 34
SPONDYLITE ANKYLOSANTE *34*

ADALIMUMAB (ABRILADA[MC], AMGEVITA[MC], HADLIMA[MC], HADLIMA[MC] PUSHTOUCH[MC], HULIO[MC], HYRIMOZ[MC], IDACIO[MC], SIMLANDI[MC], YUFLYMA[MC]), CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA[MC]), ÉTANERCEPT (BRENZYS[MC], ERELZI[MC]), GOLIMUMAB (SIMPONI[MC]), INFLIXIMAB (AVSOLA[MC], INFLECTRA[MC], RENFLEXIS[MC]) ET IXÉKIZUMAB (TALTZ[MC]) 46

HULIO[MC] 49
UVÉITE *49*

HYRIMOZ[MC] 70
UVÉITE *70*

MINJUVI[MC] 91
LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B *91*

REVLIMID[MC] ET VERSIONS GÉNÉRIQUES 112

MVASI[MC] 114
GLIOBLASTOME *114*

ROZLYTREK[MC] 125
TUMEURS SOLIDES PORTEUSES D'UNE FUSION D'UN GÈNE NTRK *125*

ULTOMIRIS[MC] 140
HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE *140*

SOLIRIS[MC] (ÉCULIZUMAB) 160

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

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 31 octobre 2022

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

Dre Michèle de Guise, présidente-directrice générale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

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

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

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

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

Dre Maryse Turcotte, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

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

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

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr Alex Halme, interniste et gériatre, Hôpital Pierre-Boucher, CISSS de la Montérégie-Est, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

Me Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

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

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

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

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie générale, chirurgie générale oncologique, hématologie, médecine interne, oncologie médicale, neurochirurgie, neurologie, ophtalmologie, pharmacie, radio-oncologie et rhumatologie.

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

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

ADDNUTRIV[MC]

Oligo-éléments

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Addnutriv
Dénomination commune : Chrome-Cuivre-Fer-Manganèse-Iode-Fluorure-Molybdène-Sélénium-Zinc
Fabricant : Fresenius
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 0,001 mg – 0,038 mg – 0,11 mg – 0,0055 mg – 0,013 mg – 0,095 mg – 0,0019 mg – 0,0079 mg – 0,5 mg/ml

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Addnutriv[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour couvrir les besoins en oligo-éléments au cours de l'alimentation parentérale chez les adultes.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Addnutriv[MC] est une solution nutritionnelle injectable composée de 9 oligo-éléments essentiels, soit le chrome (Cr), le cuivre (Cu), le fer (Fe), le manganèse (Mn), l'iode (I), le fluorure (F), le molybdène (Mo), le sélénium (Se) et le zinc (Zn). Son emploi aide à prévenir la déplétion des réserves endogènes de ces éléments et l'apparition de symptômes de carence subséquente. Addnutriv[MC] est disponible en format unidose de 10 ml et s'administre par voie parentérale. Il est indiqué chez les adultes « comme appoint dans les solutions intraveineuses pour couvrir les besoins de base ou modérément augmentés en oligo-éléments au cours de l'alimentation parentérale ». Actuellement, d'autres mélanges d'oligo-éléments injectables sont inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Il s'agit de formats qui contiennent respectivement 4 et 6 oligo-éléments, en l'occurrence, le Micro + 4[MC] régulier (Micro + 4[MC]) et le Micro + 6[MC] concentré (Micro + 6[MC]). Des oligo-éléments sont également disponibles individuellement, soit : Micro Cr[MC], Micro Cu[MC], Micro I[MC], Micro Mn[MC], Micro Se[MC] et Micro Zn[MC].

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Addnutriv[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des mélanges d'oligo-éléments, ajoutés aux solutions nutritionnelles par voie parentérale, a déjà été reconnue par l'INESSS. Par conséquent, l'appréciation de la valeur thérapeutique

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

d'Addnutriv[MC] est basée principalement sur l'évaluation des particularités de la composition de cette solution.

Il ressort de cette évaluation les principaux constats suivants :

- La quantité journalière d'oligo-éléments est basée en général sur les recommandations des sociétés savantes, notamment, les sociétés européenne (ESPEN) et américaine (ASPEN) pour la nutrition entérale et parentérale. Ces recommandations sont sujettes à des mises à jour selon l'évolution des états de connaissances dans le domaine.
- Addnutriv[MC] est le seul produit qui offre 9 oligo-éléments essentiels à risque de carence en une seule ampoule et à des concentrations conformes aux nouvelles normes de la nutrition parentérale (ESPEN 2022).
- Seuls les produits commercialement disponibles ont été retenus pour la comparaison, en l'occurrence, Micro + 4[MC] et Micro + 6[MC]. Il est à noter que la formulation de Micro + 6[MC], actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissement* n'est plus celle utilisée en pratique clinique. En effet, une version dite de 2e génération de Micro+6 est maintenant disponible. Elle renferme une concentration moindre en cuivre et en manganèse et est conforme aux récentes normes quotidiennes recommandées (ESPEN 2022).

La teneur en oligo-éléments d'Addnutriv[MC] et de ses comparateurs est présentée dans le tableau suivant :

Oligo-éléments	**ESPEN 2022 µg/jour**	**Mélange d'oligoéléments (µg)**		
		Addnutriv[MC] Ampoule de 10 ml Dose de 10 ml/jour	**Micro + 6[MC]** Fiole de 10 ml Dose de 1 ml/jour	**Micro + 4[MC]** Fiole de 5 ml Dose de 5 ml/jour
Chrome	10 à 15	10	10	20
Cuivre	300 à 500	380	300	2 000
Manganèse	55	55	55	500
Zinc	3 000 à 5 000	5 000	5 000	5 000
Iode	130	130	75	-
Sélénium	60 à 100	79	60-	-
Fer	1 100	1 100	-	-
Fluorure	0 à 950	950	-	-
Molybdène	19-25	19	-	-

Perspective du clinicien

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

- Actuellement, les centres hospitaliers ayant un volume quotidien élevé de préparations d'alimentation parentérales utilisent les fioles multidoses de Micro + 6[MC], puisqu'elles sont compatibles avec les systèmes de mélange automatique. Micro + 4[MC], quant à lui, est utilisé dans les centres de soins à faible besoin en nutrition parentérale. Dans ce cas, la préparation des sacs de nutrition parentérale se fait manuellement avec des fioles unidoses.
- Pour les patients recevant Micro + 4[MC] et Micro + 6[MC], le besoin en oligo-éléments manquants est comblé de façon ponctuelle en ajoutant le sélénium (Micro Se[MC]) et, dans de rares cas, l'iode (Micro I[MC]). Le besoin en fer est généralement comblé par des perfusions administrées toutes les semaines ou à des fréquences inférieures, selon les besoins du patient.

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

- Bien que Micro + 6[MC] ne contiennent pas de fluorure et de molybdène, le risque de carence avec ces oligoéléments est considéré comme faible.
- Comparativement à Micro + 4[MC], Addnutriv[MC] est considéré comme une meilleure option, puisque la composition de Micro + 4[MC] contient des concentrations en cuivre et en manganèse situées au-delà des normes recommandées (ESPN 2022). Cela représente un risque d'accumulation en oligoéléments et de toxicité à long terme pour certains organes, en particulier, le cerveau et le foie.

Besoin de santé

Actuellement, d'autres mélanges d'oligo-éléments sont inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Addnutriv[MC] ne comble donc pas un besoin de santé particulier. Cependant, comme Addnutriv[MC] offre 9 oligo-éléments essentiels dans 1 seul format unidose et à des concentrations qui correspondent aux nouvelles normes quotidiennes recommandées, il représente une option supplémentaire et sécuritaire dans l'arsenal thérapeutique figurant déjà sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en particulier pour les centres de soins qui utilisent les formats unidoses.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique d'Addnutriv[MC] est reconnue. Il représente une option supplémentaire aux mélanges d'oligo-éléments déjà inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements.*

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

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

Coût d'acquisition d'Addnutriv[MC] et de ses principaux comparateurs

Oligo-éléments pour injection	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par semaine
Addnutriv[MC] Sol. Perf. I.V.	10 ml par jour	[redacted] $/10 ml	[redacted] $
COMPARATEURS			
Micro + 4[MC], Sol. Perf. I.V. <u>Oligo-éléments ajoutés</u> : Fer saccharose Sélénium[c]	5 ml par jour 100 mg 1 fois par semaine 60 à 100 µg par jour	[redacted] $/fiole de 5 ml [redacted] $/ampoule de fer de 100 mg/5 ml [redacted] $/fiole de sélénium de 400 µg/10 ml	[redacted][d] à [redacted] $
Micro + 6[MC] Sol. Perf. I.V. <u>Oligo-élément ajouté</u> : Fer saccharose	1 ml par jour 100 mg 1 fois par semaine	[redacted] $/fiole de 10 ml [redacted] $/ampoule de fer de 100 mg/5 ml	[redacted][d] à [redacted] $[e]

Sol. Perf. I.V : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie connue en pratique pour les adultes.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant, de la base de données CDH d'IQVIA ou du fournisseur McKesson.

c Le sélénium est généralement administré après 1 à 3 mois de nutrition parentérale, selon les experts consultés.

d Ce calcul repose sur l'hypothèse d'une utilisation parfaite. Ce coût exclut les pertes de produit.

e Ce calcul tient compte des pertes potentielles en produit. Il est basé sur l'hypothèse selon laquelle 40 % de 1 fiole de Micro + 6[MC] est utilisé, le restant étant jeté.

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée visant à comparer Addnutriv[MC] au Micro + 4[MC] et au Micro + 6[MC] comme traitement d'appoint dans les solutions intraveineuses pour couvrir les besoins en oligo-éléments au cours de l'alimentation parentérale. Il estime que le coût moyen par patient avec Addnutriv[MC] est [redacted] élevé qu'avec Micro + 4[MC] et [redacted] élevé qu'avec Micro + 6[MC].

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisqu'Addnutriv[MC] est considéré comme étant au moins équivalent aux solutions Micro + 6[MC] et Micro + 4[MC], auxquelles sont ajoutés les oligo-éléments manquants. Ainsi, l'INESSS a retenu l'analyse soumise afin de comparer Addnutriv[MC] aux comparateurs Micro + 4[MC] et Micro + 6[MC] combinés aux oligo-éléments manquants, selon la perspective d'un système public de soins en santé. Toutefois, il y a apporté quelques modifications afin de mieux refléter le contexte québécois, notamment, concernant l'administration concomitante du fer pour les traitements comparateurs. L'institut considère dans son analyse que l'administration de fer ajouté aux solutions Micro + 4[MC] et Micro + 6[MC] est d'une durée de 45 minutes, et que 70 % des patients en nutrition

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

parentérale le reçoivent, comme rapporté par les experts consultés. Quant au sélénium (Micro Se[MC]), son introduction, en ajout au Micro + 4[MC], a lieu généralement après 1 à 3 mois de nutrition parentérale.

Les coûts sont calculés sur un horizon de 1 à 4 semaines, ce qui correspond, selon les experts consultés par l'INESSS, à la durée de la nutrition parentérale de la majorité des patients (environ 70 à 75 %).

Enfin, le scénario de base tient compte des pertes en produit. Il retient l'hypothèse selon laquelle elles seraient de l'ordre de 40 % pour le Micro Se[MC] ainsi que le Micro + 6[MC].

Résultats de l'analyse de coûts comparant Addnutriv[MC] à Micro + 4[MC] et Micro + 6[MC], auxquels sont ajoutés les oligo-éléments manquants, comme traitement d'appoint dans les solutions intraveineuses pour couvrir les besoins en oligo-éléments au cours de l'alimentation parentérale (INESSS)

Oligo-éléments pour injection	Coût total du traitement sur une période de 1 à 4 semaines[a]
Addnutriv[MC]	[redacted] à [redacted] $
COMPARATEURS	
Micro + 4[MC]	[redacted] à [redacted] $
Micro + 6[MC]	[redacted] à [redacted] $
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO INFÉRIEUR[b]	
Micro + 4[MC]	[redacted] à [redacted] $
Micro + 6[MC]	[redacted] à [redacted] $
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO SUPÉRIEUR[c]	
Micro + 4[MC]	[redacted] à [redacted] $
Micro + 6[MC]	[redacted] à [redacted] $

a Le coût total exclut celui du sélénium, considérant que celui-ci est généralement administré après 1 à 3 mois de nutrition parentérale, selon les experts consultés. Les coûts mensuels associés à l'ajout de cet oligo-élément sont estimés à environ [redacted] à [redacted] $, selon la posologie administrée (60 à 100 µg par jour).

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une utilisation parfaite et sans perte des produits ainsi que d'une durée d'administration du fer réduite (30 minutes).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une durée d'administration du fer augmentée (60 minutes), d'un gaspillage maximal (1 dose est utilisée par fiole de produit) ainsi qu'en considérant que tous les patients reçoivent du fer.

Il ressort de cette analyse qu'Addnutriv[MC] présente un coût moindre de [redacted] à [redacted] $ par semaine comparativement à Micro + 4[MC], et de [redacted] à [redacted] $ comparativement à Micro + 6[MC], sur une période de 1 à 4 semaines, respectivement.

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

Addnutriv[MC] comprend 9 oligo-éléments essentiels à risque de carence lors d'un soutien nutritionnel médical. Comparativement aux solutions Micro + 4[MC] et Micro + 6[MC], il permettrait d'éviter l'ajout de suppléments et, donc, le temps de préparation d'oligo-éléments ajoutés et d'administration de fer par le personnel en soins infirmiers. Également, son format à usage unique permet d'éviter les pertes en produit comparativement à Micro + 6 [MC], dont la fiole contient 10 doses.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant vise l'inscription d'Addnutriv[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* comme traitement d'appoint dans les solutions intraveineuses pour

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

couvrir les besoins en oligo-éléments au cours de l'alimentation parentérale. Elle repose notamment sur des données de ventes de lipides du fabricant. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre total d'unités de NP nécessitant des oligo-éléments chez les patients adultes (sur 3 ans)		
Micro + 4MC	s. o.	74 254, 68 521 et 61 563
Micro + 6MC	s. o.	201 019, 230 150 et 262 494
Total	[redacted], [redacted] et [redacted]	275 273, 298 671 et 324 058
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'AddnutrivMC (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	27, 34 et 38 %
Glissement des parts de marché de Micro + 4MC vers Micro + 6MC (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	13, 15 et 17 %
Provenance des parts de marché (sur 3 ans)		
Micro + 4MC	[redacted], [redacted] et [redacted] %	50, 75 et 90 %
Micro + 6MC	[redacted], [redacted] et [redacted] %	1, 3 et 5 %
Micro + 4MC vers Micro + 6MC	[redacted] %	100 %
Pertes en produit		
AddnutrivMC	[redacted] %	0 %
Micro + 4MC	[redacted] %	0 %
Micro + 6MC	[redacted] %	40 %
Micro SeMC	[redacted] %	40 %
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût unitaire des mélanges d'oligo-éléments		
AddnutrivMC	[redacted] $	[redacted] $
Micro + 4MC	[redacted] $	[redacted] $
Micro + 6MC	[redacted] $	[redacted] $
Fer	[redacted] $	[redacted] $
Sélénium	[redacted] $	[redacted] $

NP : Nutrition parentérale; Se : Sélénium.

Selon le fabricant, des [redacted] de [redacted] $ sont attendues sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription d'AddnutrivMC, et ce, considérant l'utilisation d'un total de [redacted] unités de ce mélange d'oligo-éléments.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont adéquates. Toutefois, il a modifié certains aspects, notamment les suivants :

- Taille du marché : Afin d'estimer la taille du marché de la nutrition parentérale, le fabricant se base sur ses données de ventes de lipides, dont ont été retranchées les ventes faites aux hôpitaux pédiatriques ainsi que celles faites aux centres hospitaliers ayant recours à des préparations adaptées. Bien que cette approche semble adéquate, puisque tous les patients recevant de la nutrition parentérale reçoivent également des lipides, elle sous-estime la taille réelle du marché.

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

En effet, d'une part, elle ne tient pas compte notamment des formulations 3 en 1 utilisées par quelques centres, formulations ne nécessitant pas d'ajout de lipide, celui-ci étant déjà inclus dans le sac, et, d'autre part, elle ne tient pas compte des ventes de lipides réalisées par d'autres compagnies. L'INESSS a plutôt opté pour une approche basée sur les données de vente du Micro + 4MC et Micro + 6MC issues de la base de données *Canadian Drugstore and Hospital Purchases Audit (CDH)* d'IQVIAMC pour estimer la taille du marché. Il a été considéré que la quasi-totalité (90 %) des unités utilisées le serait pour des patients adultes, sur la base de l'avis des experts consultés.

- Parts de marché et évolution du marché : Selon le fabricant, par souci d'alignement sur les lignes directrices internationales concernant la nutrition parentérale, certains établissements de santé utilisant présentement Micro + 4MC favoriseraient éventuellement le Micro + 6MC, ce qui entraîneraient un glissement progressif des parts de marché de Micro + 4MC vers Micro + 6MC. Selon les experts consultés par l'INESSS, un tel glissement est en effet plausible, mais a été réduit (13 % la première année, suivi d'une augmentation annuelle de 15 %) sur la base de l'évolution des parts de marché durant la dernière année. De plus, selon le fabricant, les parts de marché actuelles du Micro+ 4MC et Micro + 6MC sont respectivement de [redacted] et [redacted] % sur la base de ses ventes de lipides. Selon les données issues de CDH d'IQVIA, l'INESSS retient plutôt 31 et 69 % comme parts de marché respectives. En outre, le fabricant estime qu'à 3 ans, [redacted] et [redacted] % des parts de marché d'AddnutrivMC proviendront de Micro+ 4MC et Micro + 6MC, respectivement. L'INESSS conserve cette hypothèse. Il en découle que les parts de marché d'AddnutrivMC se retrouvent finalement réduites à 27, 34 et 38 % sur 3 ans.
- Administration du fer : Selon le fabricant, le fer est généralement administré à [redacted] des patients. Toutefois, selon les experts consultés par l'INESSS, en pratique, il serait plutôt administré dans 60 à 80 % des cas. Ainsi, une proportion intermédiaire de 70 % a été considérée dans l'analyse de l'INESSS.

Impacts budgétaires de l'inscription d'AddnutrivMC sur la *Liste des médicaments – Établissements* comme traitement d'appoint dans les solutions intraveineuses pour couvrir les besoins en oligo-éléments au cours de l'alimentation parentérale (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	456 322 $	615 864 $	751 684 $	1 823 870 $
Nombre d'unités d'AddnutrivMC	75 425	101 796	124 245	301 466
IMPACT NET				
Établissements	-373 321 $	-500 570 $	-629 636 $	-1 503 527 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[a]		-628 964 $
		Scénario supérieur[b]		-3 702 132 $

NP : Nutrition parentérale.

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une utilisation parfaite des produits (sans perte), d'un nombre d'unités de NP réduit de 15 % (233 982, 253 870 et 275 449 sur 3 ans) ainsi que d'une réduction relative des parts de marché d'AddnutrivMC de 15 % (23, 29 et 33 % sur 3 ans).

b Les estimations sont réalisées en tenant compte de pertes de produit plus élevé (60 %) pour le Micro+6MC et le sélénium, d'un nombre d'unités de NP plus élevé de 15 % (316 563, 343 471 et 372 666 sur 3 ans) ainsi que d'une augmentation relative des parts de marché d'AddnutrivMC de 25 % (34, 42 et 47 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'ajout d'AddnutrivMC permettrait des économies de plus de 1,5 M$ aux établissements de santé au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle un total de 301 466 unités de AddnutrivMC seraient remboursées.

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

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique des mélanges d'oligo-éléments a déjà été reconnue en ajout aux solutions nutritionnelles par voie parentérale.
- Addnutriv[MC] est le seul produit qui offre 9 oligo-éléments essentiels en 1 seule ampoule et aux concentrations recommandées par les nouvelles normes de la nutrition parentérale (ESPEN 2022).
- Addnutriv[MC] représente une option supplémentaire et sécuritaire dans l'arsenal thérapeutique figurant déjà sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en particulier pour les centres de soins qui utilisent les formats unidoses d'oligoéléments.
- Addnutriv[MC] présente un coût moindre comparativement à Micro + 4[MC] et Micro + 6[MC]. Il permettrait des économies d'environ [redacted] à [redacted] $ comparativement à Micro + 4[MC], et d'environ [redacted] à [redacted] $ comparativement à Micro + 6[MC], sur une période de 1 à 4 semaines, respectivement.
- L'ajout d'Addnutriv[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* permettrait des économies de plus de 1,5 M$ aux établissements de santé au cours des 3 premières années.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Micro + 6[MC]

Une sollicitation du fabricant de Micro + 6[MC] est en cours afin de remplacer le produit, actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, par celui qui renferme la plus récente formulation.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Fresenius Kabi Canada Ltée**. Monographie de produit Addnutriv[MC]. Toronto; 31 mars 2020.
- **Mette M.B, Alan S, Anna S et coll.** ESPEN micronutrient guideline. Clinical Nutrition 41 (2022) 1357-1424. https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/ESPEN_micronutrient_guideline.pdf.

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

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

AMGEVITA[MC]

Uvéite

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Amgevita
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Amgen
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneurs : 50 mg/ml (0,8 ml et 0,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes d'uvéite non infectieuse qui ont fait l'essai d'un corticostéroïde et d'un immunosuppresseur pour une durée appropriée à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

  L'autorisation initiale est donnée pour une durée maximale de 6 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique. Les autorisations subséquentes sont données pour une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Amgevita[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Amgevita[MC], tout comme son produit de référence Humira[MC], est notamment indiqué :

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

- pour le traitement de « l'uvéite non infectieuse (uvéite intermédiaire, uvéite postérieure et panuvéite) chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à une corticothérapie ou comme traitement d'épargne des corticostéroïdes chez les patients corticodépendants », et
- pour le traitement de « l'uvéite antérieure non infectieuse chronique chez les enfants âgés de 2 ans et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique ainsi que chez ceux pour lesquels un traitement classique est inapproprié ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication. À titre informatif, d'autres biosimilaires de l'adalimumab (Hulio^MC et Hyrimoz^MC) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence de l'uvéite varient selon les régions. Aux États-Unis, la prévalence de l'uvéite non infectieuse serait estimée à environ 121 par 100 000 habitants (Joltikov 2021). Chez l'enfant plus spécifiquement, des données finlandaises indiquent que l'incidence chez ceux de moins de 16 ans serait de 14 par 100 000 personnes-années (Siiskonen 2021). En pédiatrie, 87 % des uvéites seraient non infectieuses et, dans 61 % des cas, l'uvéite est associée à de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI).

L'uvéite est une maladie oculaire qui atteint l'uvée, la couche intermédiaire de l'œil comprenant la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Les causes sont nombreuses, variées et peuvent être notamment infectieuses, auto-immunes ou inflammatoires. Lorsqu'aucune cause n'est décelée, elle est considérée comme idiopathique. L'uvéite peut être caractérisée entre autres selon son mode évolutif, son étiologie, ses complications ou sa localisation anatomique. Selon sa localisation, l'uvéite est antérieure, intermédiaire ou postérieure, ou bien qualifiée de panuvéite.

L'uvéite touche principalement les femmes âgées de 20 à 50 ans. Le tabagisme et une carence en vitamine D seraient des facteurs de risque d'uvéite non infectieuse (Joltikov 2021). Les symptômes de la maladie incluent la vision floue ou diminuée, l'apparition de corps flottants, la douleur et la rougeur oculaire ainsi que la photosensibilité. Lorsque la maladie n'est pas contrôlée, elle peut conduire à diverses complications telles que la cataracte, le glaucome, l'œdème maculaire, le décollement de la rétine, les lésions du nerf optique ainsi que la perte permanente de la vision, y compris la cécité.

Par ailleurs, l'uvéite est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente chez les enfants atteints d'AJI. En effet, l'uvéite antérieure chronique se développe chez 10 à 20 % des enfants atteints d'AJI et est le plus souvent asymptomatique. Cependant, lorsque celle-ci n'est pas contrôlée, elle peut conduire à diverses complications, dont la perte de vision (Angeles-Han 2019).

Le but du traitement est de diminuer l'inflammation et d'éviter les complications qui peuvent aller jusqu'à la cécité. Le choix de traitement de l'uvéite non infectieuse tient compte entre autres de son emplacement, de sa gravité et de la cause sous-jacente le cas échéant, telle une maladie auto-immune.

Le traitement de l'uvéite non infectieuse peut comprendre notamment des injections périoculaires ou intraoculaires de corticostéroïdes. Lorsque ceux-ci ne sont pas indiqués ou qu'ils sont inefficaces, des

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

corticostéroïdes systémiques sont habituellement utilisés, notamment la prednisone sous forme orale. De plus, certains immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, la cyclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou le tacrolimus peuvent être envisagés selon la présence d'une maladie sous-jacente et la nature de celle-ci. En pédiatrie, le méthotrexate est d'ailleurs un médicament qui peut être utilisé pour le traitement de l'AJI ainsi que de l'uvéite associée à celle-ci. Toutefois, les immunosuppresseurs peuvent entraîner des effets indésirables sérieux et ils ne sont pas homologués pour le traitement de l'uvéite au Canada. Des agents biologiques peuvent également être considérés, notamment en cas d'inefficacité de ces traitements ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ces derniers. L'adalimumab est actuellement le seul agent biologique homologué par Santé Canada pour cette indication. Il ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, néanmoins, certains patients peuvent y avoir accès par la mesure du patient d'exception.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Il existe un besoin de nouvelles thérapies efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les patients qui ont présenté une réponse inadéquate aux corticostéroïdes oraux ainsi que pour ceux qui n'ont pas répondu aux immunosuppresseurs.

Analyse des données

Les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Humira[MC]). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Amgevita[MC] est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études VISUAL I (Jaffe 2016), VISUAL II (Nguyen 2016), VISUAL III (Suhler 2020) et SYCAMORE (Ramanan 2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>VISUAL I</u>

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite active non infectieuse. Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, ou bien de panuvéite. Leur maladie devait être active à la visite initiale, ce qui était défini par la présence d'au moins 1 des éléments suivants, dans au moins 1 œil, malgré 2 semaines ou plus de prednisone orale à la dose de 10 à 60 mg ou l'équivalent :

- au moins 1 lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne;
- un grade cellulaire de la chambre antérieure d'au moins 2+ selon les critères *Standardization of Uveitis Nomenclature criteria* (SUN);
- un grade d'opacité du vitré d'au moins 2+ selon les critères du *National Eye Institute* (NEI) adapté par SUN.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit l'adalimumab 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1, soit un placebo. De plus, ils ont reçu 60 mg de

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

prednisone par jour de façon concomitante. La dose de prednisone a été diminuée de façon standardisée jusqu'à l'arrêt complet à la semaine 15. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des 4 éléments suivants :

- de nouvelles lésions inflammatoires,
- l'augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure après la semaine 6 ou un grade cellulaire qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré après la semaine 6 ou un grade qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6;
- une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de 15 lettres ou plus.

La durée maximale de l'étude est déterminée par la 1re des 2 situations suivantes : l'atteinte de la semaine 80 ou l'atteinte de 138 événements d'échec du traitement. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISUAL I (Jaffe 2016)

Paramètre d'évaluation	**Adalimumab[a] (n = 110)**	**Placebo (n = 107)**	**RRI (IC95 %); Valeur p**
Temps médian écoulé avant l'échec du traitement[b] (semaines)	24	13	0,50[a] (0,36 à 0,70) p < 0,001
Nouvelles lésions inflammatoires	nd	nd	0,38[a] (0,21 à 0,69) p = 0,001[c]
Grade cellulaire de la chambre antérieure[d]	nd	nd	0,51[a] (0,30 à 0,86) p = 0,01[c]
Grade d'opacité du vitré[e]	nd	nd	0,32[a] (0,18 à 0,58) p < 0,001[c]
Diminution de la MAVC[f]	nd	nd	0,56[a] (0,32 à 0,98) p = 0,04[c]

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

a L'adalimumab était administré à la dose de 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.

b Critère composé défini par la présence de l'un des 4 éléments suivants : de nouvelles lésions inflammatoires, une augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure ou du grade d'opacité du vitré après la semaine 6 (ou un grade qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6) ou bien une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

c la valeur p est exploratoire.

d Le grade cellulaire de la chambre antérieure varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique plus de cellules visibles dans la chambre antérieure et une plus grande gravité de l'uvéite.

e Le grade d'opacité du vitré varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique une plus grande gravité de l'uvéite.

f MAVC selon l'échelle ETDRS exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique adéquate.
- Les patients sont bien répartis entre les groupes, malgré quelques différences numériques.
- Le critère composé et ses composantes individuelles sont appropriés pour définir l'échec du traitement. L'apparition d'un œdème maculaire aurait toutefois pu être ajoutée aux éléments de ce critère composé.

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

- Parmi les patients répartis de façon aléatoire, 86 % ont suivi l'étude jusqu'à sa fin, ce qui est adéquat.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. À l'inclusion, 33 % des patients du groupe adalimumab et 42 % de ceux du groupe placebo étaient atteints d'uvéite idiopathique. Environ 45 % des sujets avaient une panuvéite, 34 % une uvéite postérieure et 22 % une uvéite intermédiaire. Les 2 yeux étaient affectés chez plus de 90 % des patients et environ 45 % avaient eu 2 poussées dans les 12 derniers mois alors que 37 % en avaient eu 3 ou plus. Les immunosuppresseurs le plus fréquemment utilisés de façon concomitante étaient le mycophenolate mofetil (12 %) et le méthotrexate (10 %).
- La population incluse est hétérogène, mais elle est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'usage du placebo comme comparateur est acceptable, puisque les patients chez qui le traitement échouait pouvaient ensuite entrer dans l'étude de prolongation et recevoir l'adalimumab.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement, échec défini par l'un des 4 éléments du critère composé, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée. Ces résultats sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, les bénéfices semblent s'observer sur tous les éléments définissant l'échec du traitement lorsqu'ils sont analysés de façon individuelle, bien qu'il s'agisse d'analyses exploratoires.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, étaient les réactions au site d'injection (44,9 et 15,8 patients-année) ainsi que les réactions allergiques (22,4 et 13,6 patients-année). L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement était de 20,8 et 11,3 par 100 patients-année dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, alors que celle des effets indésirables sérieux possiblement liés au traitement était de 9,6 et 6,8 par 100 patients-année. Le profil d'innocuité est acceptable et correspond à celui observé avec l'adalimumab pour le traitement d'autres pathologies.

<u>VISUAL II</u>

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite inactive non infectieuse. Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'uvéite non infectieuse, intermédiaire ou postérieure, ou de panuvéite contrôlée par de la prednisone à la dose de 10 à 35 mg par jour. De plus, ils devaient avoir eu au moins 1 poussée de la maladie documentée dans les 18 mois précédant l'inclusion et celle-ci devait avoir eu lieu au maximum 28 jours après diminution de la dose de corticostéroïdes oraux. À la visite initiale, l'uvéite devait être inactive depuis au moins 28 jours, l'uvéite inactive étant définie par 3 éléments dans les 2 yeux, soit l'absence de lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne, un grade cellulaire de la chambre antérieure de 0,5+ ou moins selon les critères de SUN et un grade d'opacité du vitré de 0,5+ ou moins selon les critères du NEI adaptés par le SUN. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit de l'adalimumab 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1, soit un placebo. À partir de la

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

semaine 2, tous les patients devaient diminuer progressivement la prednisone de façon standardisée jusqu'à l'arrêt complet à la semaine 19.

Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des 4 éléments suivants à partir de la semaine 2 :

- de nouvelles lésions actives inflammatoires;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré;
- une diminution de la MAVC de 15 lettres ou plus.

La durée maximale de l'étude est déterminée par la 1re des 2 situations suivantes : l'atteinte de la semaine 80 ou l'atteinte de 106 événements d'échec du traitement. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISUAL II (Nguyen 2016)

Paramètre d'évaluation	Adalimumab[a] (n = 115)	Placebo (n = 111)	RRI (IC95 %); Valeur p
Temps médian écoulé avant l'échec du traitement[b] (mois)	Non atteint[c]	8,3	0,57 (0,39 à 0,84) p = 0,004
Nouvelles lésions inflammatoires	nd	nd	0,55 (0,26 à 1,15) p = 0,105[d]
Grade cellulaire de la chambre antérieure[e]	nd	nd	0,70 (0,42 à 1,18) p = 0,180[d]
Grade d'opacité du vitré[f]	nd	nd	0,79 (0,34 à 1,81) p = 0,589[d]
Diminution de la MAVC[g]	nd	nd	0,33 (0,16 à 0,70) p = 0,002[d]

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

a L'adalimumab était administré à la dose de 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.

b Critère composé défini par la présence, dans au moins 1 œil, d'au moins 1 des 4 éléments suivants à partir de la semaine 2 : de nouvelles lésions inflammatoires, une augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure, une augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré ou une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

c Le temps médian écoulé avant l'échec du traitement n'est pas connu pour le groupe adalimumab, car il n'a pas été atteint.

d La valeur p est exploratoire.

e Le grade cellulaire de la chambre antérieure varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique plus de cellules visibles dans la chambre antérieure et une plus grande gravité de l'uvéite.

f Le grade d'opacité du vitré varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique une plus grande gravité de l'uvéite.

g MAVC selon l'échelle ETDRS exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne et externe de cette étude sont globalement les mêmes que ceux détaillés pour l'étude VISUAL I. Dans cette étude, les caractéristiques de base étaient les suivantes : 25 % des patients du groupe adalimumab et 36 % de ceux du groupe placebo étaient atteints d'uvéite idiopathique. La panuvéite était le type d'atteinte le plus fréquent et représentait 50 et 41 % des patients des groupes adalimumab et placebo, respectivement. Les 2 yeux étaient affectés chez 94 % ou plus des patients et environ 37 % avaient eu 2 poussées dans les 12 derniers mois, alors qu'approximativement 22 % en avaient eu 3 ou plus. Les immunosuppresseurs le plus fréquemment

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

utilisés de façon concomitante taient le mycophenolate mofetil et le méthotrexate, employés chacun par environ 15 % des patients.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement, échec défini par l'un des 4 éléments du critère composé, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée. L'ampleur des bénéfices est considérée comme cliniquement significative. Lorsque les différentes composantes du critère composé sont analysées de façon individuelle, un bénéfice en faveur de l'adalimumab semble se dégager pour la diminution de la MAVC seulement. Ces analyses sont toutefois exploratoires.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes adalimumab et placebo étaient les réactions au site d'injection (38,1 et 22,6 patients-année) et les réactions allergiques (5,3 et 11,3 patients-année). L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement était de 11,6 et 9,9 par 100 patients-année dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, alors que celle des effets indésirables sérieux était de 13,8 et 14,1 patients-année, respectivement. Le profil d'innocuité de l'adalimumab correspond à ce qui était attendu et est considéré comme acceptable.

<u>VISUAL III</u>
Il s'agit d'une étude qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite qui ont participé aux essais VISUAL I et II. Les patients inclus pouvaient avoir une uvéite active ou inactive à l'entrée dans l'étude de prolongation. Les 364 patients participants ont reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 362 semaines. Les données ont été analysées jusqu'à 150 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est la quiescence, définie par l'absence de nouvelle lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne, un grade cellulaire de la chambre antérieure de 0,5+ ou moins dans les 2 yeux et un grade d'opacité du vitré de 0,5+ ou moins dans les 2 yeux. Les principaux résultats, portant sur la population en intention de traiter, à la semaine 150 sont les suivants :

- 85 % des patients avaient une quiescence, soit 80 % de ceux qui avaient une uvéite active à l'inclusion et 96 % de ceux qui avaient une uvéite inactive.
- La quiescence sans corticostéroïdes a été atteinte par 54 % des patients qui avaient une uvéite active à l'inclusion et 89 % de ceux qui avaient une uvéite inactive.
- La dose moyenne de corticostéroïde systémique utilisée par les patients est passée de 9,4 mg à la semaine 0 à 1,5 mg.

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

- Cette étude de prolongation est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- Les données portent sur les patients qui ont participé aux études VISUAL I et II, peu importait s'ils avaient une uvéite active ou inactive à leur inclusion dans l'étude de prolongation, ce qui est convenable.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est adéquat.
- Les paramètres évalués sont d'intérêt. L'atteinte d'une quiescence et la réduction de l'usage de corticostéroïdes font partie des objectifs de traitement.

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

- Seule 1 analyse statistique descriptive est présente, ce qui pouvait être attendu considérant qu'il s'agit d'une étude de prolongation sans groupe comparateur.
- Au total, 44 % des patients inclus ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme acceptable dans le contexte de cette étude à long terme portant sur l'usage de l'adalimumab.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. Ils étaient atteints d'une uvéite depuis en moyenne 62 mois et le tiers des patients avaient une uvéite idiopathique. Environ la moitié avait une panuvéite et 28 % une uvéite intermédiaire. À l'inclusion, 32 % recevaient des immunosuppresseurs et 41 % des corticostéroïdes, dont 34 % sous forme orale.
- La population incluse est hétérogène, mais elle est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab à long terme en pratique clinique au Québec.
- L'absence du groupe comparateur placebo, présent dans les études VISUAL, est acceptable dans le contexte de cette étude de prolongation à long terme.

Les résultats indiquent que l'adalimumab permettrait de maintenir une quiescence ainsi qu'une quiescence sans corticostéroïdes à long terme. De plus, ce traitement permet de diminuer l'usage des corticostéroïdes à long terme.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents qui sont au moins considérés comme possiblement liés au traitement sont notamment la nasopharyngite (8,7 %), les sinusites (8,3 %), les infections urinaires (5,7 %), l'arthralgie (5,2 %) et la fatigue (3,8 %). Un effet indésirable sérieux considéré comme au moins possiblement lié au traitement a été observé chez 6,8 % des patients et 18 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Le profil d'innocuité à long terme de l'adalimumab correspond à ce qui était attendu avec ce médicament et est considéré comme acceptable.

<u>Étude SYCAMORE</u>

Il s'agit d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des enfants âgés de 2 ans ou plus atteints d'uvéite. Pour être inclus, les patients devaient avoir une uvéite antérieure active associée à l'AJI et recevoir 1 dose hebdomadaire stable de méthotrexate de 10 à 20 mg/m^2 (maximum 25 mg) depuis au moins 12 semaines. L'uvéite active était définie par un grade cellulaire de la chambre antérieure d'au moins 1+ selon les critères SUN, et ce, à au moins 2 reprises durant les 12 semaines avant l'inclusion, malgré l'usage de méthotrexate et d'un glucocorticoïde topique ou systémique. Les patients étaient répartis pour recevoir toutes les 2 semaines, selon un ratio 2:1, l'adalimumab à la dose de 20 mg pour les patients de moins de 30 kg ou de 40 mg pour ceux de 30 kg ou plus, ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des éléments suivants : l'utilisation de médicaments non autorisés, l'arrêt du traitement à l'étude de façon intermittente ou continue pour une période cumulative de plus de 4 semaines, l'aggravation d'une condition oculaire coexistante à l'inclusion 3 mois après le début de l'étude, ou 1 des éléments suivants en lien avec le grade cellulaire de la chambre antérieure :

- une augmentation d'au moins 2 grades lors de 2 visites consécutives;
- aucun changement lors de 2 mesures consécutives chez les patients qui avaient un grade 3 ou plus à l'inclusion;

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

- une diminution d'un grade ou aucun changement par rapport à la valeur initiale, ainsi que le développement d'une autre condition oculaire coexistante et soutenue sur une période de 2 visites consécutives;
- un grade 1 ou 2 à l'inclusion toujours présent 6 mois après le début de l'étude, lors de 2 visites consécutives.

Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

- Le rapport des risques instantanés (RRI) du temps écoulé avant l'échec du traitement à l'adalimumab par rapport au placebo est de 0,25 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] :0,12 à 0,49); p < 0,0001).
- Le traitement a échoué chez 27 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 60 % des patients recevant le placebo (risque relatif : 0,40 [IC95 % = 0,22 à 0,73]; p = 0,002).
- Parmi les patients qui recevaient des corticostéroïdes topiques à l'inclusion, 47 % de ceux du groupe adalimumab et 16 % de ceux du groupe placebo les ont cessés (RRI : 3,58 [IC95 % : 1,24 à 10,32], p = 0,02).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique adéquate.
- Le nombre de patients inclus est faible, mais acceptable dans le contexte de cette condition pédiatrique peu fréquente. Les patients étaient relativement bien répartis entre les groupes.
- La durée de l'étude est suffisamment longue, bien qu'elle fût arrêtée de façon prématurée après la 2e analyse intermédiaire en raison des effets bénéfiques du traitement actif.
- Le critère composé et ses composantes individuelles sont considérés comme appropriés pour définir l'échec du traitement.
- Dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, 15 et 23 % des patients ont abandonné le traitement à l'étude, ce qui est considéré comme acceptable.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. Les enfants avaient en moyenne 9 ans et étaient atteints d'AJI depuis environ 5 ans. À l'inclusion, environ les 2/3 avaient un grade cellulaire de la chambre antérieure de 1+ et le quart avait un grade de 2+.
- La population incluse est représentative de celle atteinte d'uvéite associée à de l'AJI et qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'usage du placebo comme comparateur est acceptable, puisque les patients recevaient déjà du méthotrexate et un corticostéroïde topique ou systémique.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement défini par l'un des éléments du critère composé. Ces bénéfices sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, parmi les patients qui recevaient des corticostéroïdes topiques à l'inclusion, la proportion de ceux les ayant cessés est plus élevée dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo. Bien qu'il s'agisse de résultats exploratoires, ces résultats sont pertinents, puisque l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif de traitement en pratique clinique.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'adalimumab comparativement au placebo étaient notamment les diarrhées (13 % contre 3 %), les vomissements (30 %

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

contre 17 %), les réactions au site d'injection (12 % contre 0 %), la pyrexie (20 % contre 7 %), les infections virales (22 % contre 3 %), les maux de tête (20 % contre 13 %) et la toux (37 % contre 10 %). Pour ce qui est des effets indésirables sérieux, ils ont été rapportés par 22 % des patients du groupe adalimumab et 7 % des patients du groupe placebo. Dans chacun des groupes, 1 seul patient a abandonné en raison des effets indésirables. Le profil d'innocuité de l'adalimumab chez cette population est jugé acceptable.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés ci-dessous dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés au cours des présents travaux.

Les cliniciens mentionnent que l'adalimumab est un traitement de choix pour l'uvéite. Ils prescrivent ce médicament surtout aux patients qui ont une uvéite plus grave, qui ne sont pas de bons candidats aux traitements locaux, tels les patients avec une atteinte bilatérale et ceux qui reçoivent des corticostéroïdes oraux dont le sevrage n'est pas possible. Ils précisent que l'utilisation à long terme des corticostéroïdes peut entraîner de nombreux effets indésirables, notamment en pédiatrie, où ils peuvent occasionner des retards de croissance. Par ailleurs, ils rapportent que l'usage d'un immunosuppresseur de façon préalable à l'utilisation de l'adalimumab ne devrait pas être requis, puisque les immunosuppresseurs ne sont pas homologués pour le traitement de l'uvéite, contrairement à l'adalimumab, et qu'ils peuvent causer des effets indésirables sérieux à long terme. De plus, l'uvéite est une maladie hétérogène dont les causes sont variées. Ainsi, l'usage d'un immunosuppresseur peut être nécessaire dans certains cas selon la cause sous-jacente, mais dans d'autres cas, les immunosuppresseurs ne devraient pas être exigés avant de pouvoir avoir accès à l'adalimumab.

Les experts mentionnent également que les études pivots VISUAL I et II démontrent l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adultes atteints d'uvéite active ou inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire, et de panuvéite. Ils précisent que l'ampleur de l'effet obtenu avec l'adalimumab est plus importante dans VISUAL I par rapport à VISUAL II, ce qui était attendu puisque cette dernière incluait des patients ayant une uvéite inactive, donc une maladie déjà contrôlée, contrairement à VISUAL I où les patients avaient une uvéite active.

En pratique clinique, ils utilisent également l'adalimumab chez les enfants atteints d'uvéite sans qu'elle soit associée à de l'AJI et obtiennent une efficacité similaire. Selon leur expérience clinique, les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude SYCAMORE peuvent se transposer aux enfants atteints d'uvéite sans AJI et l'absence de données cliniques sur une population pédiatrique moins spécifique ne leur paraît pas problématique. Par conséquent, l'accès à l'adalimumab ne devrait pas se limiter aux enfants ayant de l'AJI, selon eux.

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

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Les options thérapeutiques pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin de traitements efficaces et bien tolérés.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement, et ce, de façon significative. Les bénéfices semblent présents sur tous les éléments définissant l'échec du traitement, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse inactive, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement. Des analyses exploratoires sur les composantes individuelles du critère composé indiquent que l'adalimumab serait plus efficace que le placebo pour la diminution de la MAVC seulement.
- Chez les enfants ayant une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique et recevant du méthotrexate, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement, et ce, de façon significative. Selon des résultats exploratoires, il semble également permettre de diminuer le recours aux corticostéroïdes topiques.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 150 semaines chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active ou inactive indiquent que les bénéfices observés avec l'adalimumab à plus court terme se maintiennent au fil du temps.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé lors de l'usage de l'adalimumab dans d'autres pathologies.
- Selon les experts, l'adalimumab représente un traitement efficace de choix chez les patients atteints d'uvéite, autant chez l'enfant que l'adulte.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'adalimumab est reconnue pour le traitement de l'uvéite.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que chez les adultes atteints d'une uvéite active non infectieuse postérieure ou intermédiaire ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Chez les adultes atteints d'une uvéite inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les bénéfices observés à court terme chez les adultes ayant une uvéite active ou inactive se maintiennent jusqu'à 150 semaines.

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

- Chez les enfants atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Selon les membres, l'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à des corticostéroïdes et à des immunosuppresseurs.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent le prix de vente garanti de Amgevita[MC] et de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant.

Coûts d'acquisition de Amgevita[MC] (Adulte)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par année[c]
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Amgevita[MC]	80 mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[d]	80 mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* de septembre 2022.

c Ce coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

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

Coûts d'acquisition de Amgevita[MC] et de ses comparateurs (Enfant)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel[c]
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Amgevita[MC]	Enfant de 10 à < 30 kg : 20 mg toutes les 2 semaines Enfant ≥ 30 kg : 40 mg toutes les 2 semaines	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Enfant de 10 à < 30 kg : 6 126 $[d] Enfant ≥ 30 kg : 12 253 $[d]
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[e]	Enfant de 10 à < 30 kg : 20 mg toutes les 2 semaines Enfant ≥ 30 kg : 40 mg toutes les 2 semaines	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Enfant de 10 à < 30 kg : 6 126 $[d] Enfant ≥ 30 kg : 12 253 $[d]

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* de septembre 2022.

c Ce coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Chez des patients ≥ 6 ans, 1 dose de charge facultative (40 mg chez les < 30 kg et de 80 mg chez ceux de ≥ 30 kg) peut être administrée 1 semaine avant de commencer le traitement d'entretien. Dans ce cas, ce coût dans la 1re année est de 6 598 et 13 195 $, respectivement pour les enfants de < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg.

e Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires (RAMQ 2021, RAMQ 2022), Humira[MC] n'est plus remboursé pour les patients en cours de traitement, sauf dans les cas d'exception prévus au règlement, dont les personnes de moins de 18 ans. Pour un enfant, le coût d'acquisition annuel d'Humira[MC] est de 18 570 $ en considérant d'éventuelles pertes en médicament. Pour un adulte, il est respectivement de 19 999 et 18 570 $ dans l'année 1 et les années subséquentes.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Amgevita[MC] à certains biosimilaires de l'adalimumab (Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]), sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant. Le fabricant estime que pour l'adulte et l'enfant, le coût de traitement annuel par Amgevita[MC] est [redacted] à celui de ses comparateurs.

Bien que l'INESSS convienne d'une efficacité et d'une innocuité non différentielles entre Amgevita[MC] et Humira[MC] et, par extension, avec les autres biosimilaires d'adalimumab, il juge que l'efficience de ces derniers ne peut être déterminée dans le contexte clinique actuel du traitement de l'uvéite. En effet, le produit de référence (Humira[MC]) n'a pas fait l'objet d'une évaluation de son efficience par l'Institut pour le traitement de l'uvéite non infectieuse et actuellement, l'adalimumab est considéré comme le standard actuel de soins. Bien qu'il ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour cette indication, plusieurs patients le reçoivent par la mesure du patient d'exception. En d'autres termes, les résultats d'une étude

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

pharmacoéconomique évaluant l'efficience de l'adalimumab par rapport au placebo ou à d'autres traitements utilisés au Québec avant l'arrivée de l'adalimumab ne sont pas adaptés au contexte québécois actuel. Toutefois, selon l'INESSS, une analyse exploratoire de minimisation des coûts d'Amgevita[MC] comparativement aux autres biosimilaires de l'adalimumab et à Humira[MC] peut être justifiée, notamment chez les enfants, puisque la transition vers les biosimilaires n'est pas obligatoire pour eux. Il est à noter que, depuis le 13 avril 2022, le transfert des patients recevant les produits biologiques de référence vers les biosimilaires est obligatoire, sauf exception (RAMQ, 2021) et conséquemment, le médicament biologique d'origine (Humira[MC]) a été exclu de l'analyse principale.

Résultat de l'analyse exploratoire de minimisation des coûts comparant Amgevita[MC] aux autres biosimilaires de l'adalimumab et à Humira[MC] pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement annuel[a]** (Année 1 et années subséquentes)	**ΔCoût annuel**
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Amgevita[MC]		
Adulte	14 002 et 13 011 $	s. o.
Enfant ≥ 30 kg	13 011 $[b]	
Enfant de 10 à < 30 kg	6 645 $[b]	
Autres biosimilaires d'adalimumab[c]		
Adulte	14 002 et 13 011 $	0 $
Enfant ≥ 30 kg	13 011 $[b]	0 $
Enfant de 10 à < 30 kg	6 645 $[b]	0 $
SCÉNARIO INFÉRIEUR		
Humira[MC]		
Enfant ≥ 30 kg	19 328 $[b,d]	-6 317 $
Enfant de 10 à < 30 kg		-12 683 $

ΔCoût : Différence de coût; s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b En cas d'administration de 1 dose de charge, ce coût dans la 1re année est de 7 147 et 14 002 $ respectivement pour les enfants de < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg. Avec Humira[MC], il est de 20 805 $.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC] et Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

d Ce coût inclut les pertes en médicaments.

Il en ressort que le coût de traitement annuel par Amgevita[MC] est identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab. Il est d'environ 3 et 1,5 fois inférieur à celui d'Humira[MC], pour les enfants de 10 à < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg, respectivement. Toutefois, il convient de rappeler que l'efficience d'Amgevita[MC] par rapport au placebo ou aux meilleurs soins de soutien n'a pas pu être évaluée.

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

Par ailleurs, les cliniciens disent être préoccupés par le fait que seulement 3 biosimilaires de l'adalimumab sont présentement à l'étude pour le traitement de l'uvéite. Advenant l'inscription de ces 3 biosimilaires,

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

ils craignent devoir changer de biosimilaire les patients qui reçoivent actuellement une autre marque de commerce par la mesure du patient d'exception.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes à Amgevita[MC] pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre d'ordonnances visées Adalimumab 20 mg Adalimumab 40 mg	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement par l'adalimumab pour l'uvéite non infectieuse (sur 3 ans) 2 à 17 ans ≥ 18 ans	 s. o. s. o.	 [redacted], [redacted] et [redacted][a] [redacted], [redacted] et [redacted]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Amgevita[MC] ou biosimilaires d'adalimumab (sur 3 ans)[b] 2 à 17 ans ≥ 18 ans	 [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	 100, 100 et 100 % (12 %[c]) 100, 100 et 100 %
Provenance de ses parts de marché	Biosimilaires d'adalimumab	Biosimilaires d'adalimumab (Biosimilaires d'adalimumab et Humira[MC])[d]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût par ordonnance de Adalimumab 20 mg Adalimumab 40 mg	 [redacted] $ [redacted] $	s. o.
Coût moyen annuel du traitement à l'adalimumab, par patient Adulte Enfant ≥ 30 kg[e] Enfant de 10 à < 30 kg	 s. o. s. o. s. o.	 13 506 $ 13 011 $[f] 6 645 $[f]

s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de la RAMQ sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite non infectieuse, par la mesure du patient d'exception en 2021.

b Les parts de marché sont celles des biosimilaires à l'étude, inscrits sur la *Liste des médicaments*. Il est supposé que le marché serait réparti entre ces derniers de façon plus ou moins équitable.

c Cette proportion est estimée à partir des données de la RAMQ relatives à la part des biosimilaires de l'adalimumab chez les enfants pour le traitement de l'uvéite non infectieuse, par la mesure du patient d'exception en 2021. Cette proportion est appelée à croître avec le temps.

d L'utilisation d'Humira[MC] peut être maintenue chez des enfants qui l'utilisent déjà.

e Il est supposé une proportion d'environ 68 % d'enfants de ≥ 30 kg.

f Ce coût est de 19 328 $ avec Humira[MC].

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ est [redacted] à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita[MC].

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant représente de façon acceptable l'impact budgétaire attendu, à la lumière des hypothèses formulées à l'égard de l'utilisation relative d'Amgevita[MC], des autres

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

biosimilaires d'adalimumab et des parts de marché attendues. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées, puisque celles-ci sous-estiment le nombre d'ordonnances visées et ainsi le nombre de patients attendus. Bien que l'approche soit adéquate, des données médico-administratives sont disponibles, ce qui permet d'estimer le nombre de patients et l'impact budgétaire plus précisément. L'utilisation de données de vie réelle a été préconisée.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement d'Amgevita[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	1 636 721 $	1 687 147 $	1 723 100 $	5 046 967 $
Nombre de personnes	131	135	138	404
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,d]	0 $	0 $	0 $	0 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		-71 097 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les coûts actuellement couverts par la RAMQ sont considérés dans l'analyse principale.
e Cette estimation est réalisée en tenant compte du maintien d'Humira[MC] chez les enfants qui l'utilisaient déjà, ainsi que de l'administration de 1 dose de charge selon la monographie du produit. Il est présumé une part de marché des biosimilaires de 12 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita[MC] sur la *Liste des médicaments* si l'on tient compte des coûts couverts par la RAMQ pour l'utilisation de l'adalimumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en excluant cette mesure, des coûts de 427 977 et 4,9 M$, respectivement pour les enfants et les adultes, pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 404 patients (dont 39 enfants) seraient traités au cours de ces années.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Les options thérapeutiques pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin d'options de traitement, particulièrement de médicaments efficaces et bien tolérés.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement.

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

- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse inactive, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement. Lors d'analyses exploratoires sur les composantes individuelles du critère composé, la différence entre l'adalimumab et le placebo serait statistiquement significative seulement concernant la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée.
- Chez les enfants ayant une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 150 semaines chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active ou inactive indiquent que les bénéfices observés avec l'adalimumab à plus court terme se maintiennent au fil du temps.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé lors de l'usage de l'adalimumab dans d'autres pathologies.
- Selon les experts, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'uvéite, autant chez l'enfant que chez l'adulte.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti d'une seringue ou d'un stylo de 40 mg d'Amgevita^MC^ est de 471,27 $. Celui d'une seringue de 20 mg est de 235,64 $. Pour l'adulte, son coût d'acquisition annuel est de 13 196 et 12 253 $, respectivement, dans l'année 1 et les années subséquentes. Il est de 6 126 et 12 253 $, respectivement, pour les enfants de 10 à < 30 kg et de ≥ 30 kg.
- Le prix d'Amgevita^MC^ est identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab, à teneur égale.
- En l'absence d'une évaluation pharmacoéconomique permettant d'évaluer l'efficience d'Amgevita^MC^, celle-ci ne peut être déterminée pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

Fardeau budgétaire

- Advenant l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita^MC^ pour le traitement de l'uvéite, un impact budgétaire nul est attendu considérant les coûts que rembourse déjà la RAMQ par la mesure du patient d'exception.

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 Amgevita^MC^ sur les listes des médicaments pour le traitement de l'uvéite.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que chez les adultes atteints d'une uvéite active ou inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire, ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les bénéfices observés à court terme chez les adultes ayant une uvéite active ou inactive se maintiennent jusqu'à 150 semaines.

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

- Chez les enfants atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Selon les membres, l'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs.
- Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, Amgevita[MC] est d'un prix identique.
- En l'absence de données, l'efficience d'Amgevita[MC] ne peut être déterminée pour cette indication, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Amgevita[MC] sur la *Liste des médicaments,* considérant la transition aux médicaments biosimilaires et les coûts que rembourse déjà la RAMQ par la mesure du patient d'exception.
- Les membres sont d'avis que l'indication de paiement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite doit exiger l'usage préalable d'un immunosuppresseur, afin d'assurer un usage optimal des ressources.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Amgevita[MC] a fait l'objet d'une négociation confidentielle pour de multiples indications. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.
- À titre informatif, d'autres biosimilaires de l'adalimumab (Hulio[MC] et Hyrimoz[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et coll.** 2019 American College or Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(6):703-16.
- **Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, coll**. Adalimumab in patients with active non-infectious uveitis. N Engl J Med 2016;375(10):932-43.
- **Joltikov KA et Lobo-Chan AM.** Epidemiology and risk factors in non-infectious uveitis: a systematic review. Front Med (Lausanne) 2021;8:695904. doi:10.3389/fmed.2021.695904.
- **Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et coll**. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388(10050):1183-92. doi:10.1016/S0140-6736(16)31339-3.
- **Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et coll**. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2017;376(17):1637-46.

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

- **Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, et coll**. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. Acta Ophtalmol 2021;99(2)e160-e163. doi:10.1111/aos.14535.
- **Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E et coll.** Long-term safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. Ophthalmology 2021;128(6):899-909.

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

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (octobre 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**															
Marque de commerce	**Humira[MC]**	**Abrilada[MC]**		**Amgevita[MC]**		**Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC]**		**Hulio[MC]**		**Hyrimoz[MC]**		**Idacio[MC]**		**Simlandi[MC]**		**Yuflyma[MC]**	
Fabricant	AbbVie	Pfizer		Amgen		Organon		BGP		Sandoz		Fresenius		Jamp		Celltrion	
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		100 mg/ml		100 mg/ml	
Formats disponibles																	
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie	Stylo (PushTouch[MC])	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate[MC])	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready[MC])	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
80 mg (0,8 ml)															✓			
40 mg (0,4 ml)															✓	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓		✓				✓		✓							
Formulation[a]																	
	Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate	
Indications de paiement évaluées																	
	APso, CU, HS*, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]																	
	Non		Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non		Non		Non	

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	s. o	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		235,64 $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; HS : Hidradénite suppurée; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 septembre 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Médicaments présentement à l'étude.

*a été évalué en octobre 2016 et avait fait l'objet d'un avis de refus valeur thérapeutique.

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

COSENTYX[MC]

Spondylite ankylosante

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Cosentyx
Dénomination commune : Sécukinumab
Fabricant : Novartis
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie et stylo)
Teneur : 150 mg/ml (1 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Cosentyx[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la spondylite ankylosante (SA), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

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

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

  La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

  - Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :
    - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
      ou
    - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
      ou
    - un retour au travail.

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

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

Les autorisations pour le sécukinumab sont données pour un maximum de 150 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivi d'un maximum de 300 mg tous les mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sécukinumab est un modificateur de la réponse biologique de la famille des anticorps monoclonaux (anti-interleukine-17A [IL-17A]) IgG1κ entièrement humain. Il se lie sélectivement à la cytokine pro-inflammatoire IL-17A et inhibe ainsi son interaction avec le récepteur IL-17, exprimé entre autres sur les synoviocytes. Il est notamment indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de SA évolutive n'ayant pas répondu de manière satisfaisante au traitement standard ». Il est déjà inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique. Actuellement, 5 agents biologiques, tous des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα), sont inscrits sur les listes à certaines conditions pour le traitement de la SA, soit l'adalimumab (Abrilada^MC, Amgevita^MC, Hadlima^MC, Hadlima^MC PushTouch^MC, Hulio^MC, Hyrimoz^MC, Idacio^MC, Simlandi^MC, Yuflyma^MC), le certolizumab pegol (Cimzia^MC), l'étanercept (Brenzys^MC, Erelzi^MC), le golimumab (Simponi^MC) et l'infliximab (Avsola^MC, Inflectra^MC, Renflexis^MC).

Mentionnons que l'INESSS a recommandé l'inscription de l'ixékizumab (Taltz^MC), autre agent ciblant l'IL-17 (INESSS 2020) pour le traitement de la SA, à certaines conditions. Cependant, ce traitement ne figure actuellement pas sur les listes des médicaments, le ministre ayant reporté sa décision.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 3e évaluation de Cosentyx^MC par l'INESSS pour cette indication.

Bref historique

Août 2017	Cosentyx^MC (spondylite ankylosante) Avis de refus d'ajout d'une indication aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Valeur thérapeutique
Février 2017	Cosentyx^MC (spondylite ankylosante) Avis de refus d'ajout d'une indication aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La SA est une maladie inflammatoire de la famille des spondylarthrites, touchant environ 0,6 % de la population canadienne (Association canadienne de spondylarthrite). Ainsi, environ 210 000 personnes seraient affectées au Canada. Depuis 2009, les différentes spondylarthrites sont différenciées en spondylarthrites axiales ou périphériques selon les parties du corps atteintes (Rudwaleit 2009). Parmi les

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

spondylarthrites axiales se retrouvent les SA et les spondylarthrites axiales non radiographiques. Les spondylarthrites axiales sont des maladies inflammatoires chroniques apparaissant habituellement chez les jeunes adultes, 24 ans étant l'âge moyen au moment du diagnostic (Association canadienne de spondylarthrite). La SA se caractérise notamment par des douleurs dorsales inflammatoires ainsi qu'une sacro-iliite et la formation de nouveaux tissus osseux, visibles par imagerie par résonnance magnétique (IRM). Au fil du temps, la maladie peut provoquer une fusion des os ainsi que de la sclérose au niveau des articulations sacro-iliaques et de la colonne lombaire. La sévérité de l'arthralgie, la raideur et la limitation de la flexibilité varie entre les patients et au cours de la maladie. Les patients atteints de SA ont un plus grand risque de développer certaines comorbidités telles que l'ostéoporose, des maladies cardiovasculaires et l'uvéite (Kang 2010).

Bien qu'aucun traitement ne puisse guérir la SA, ceux utilisés ont pour but de réduire et de contrôler l'inflammation, la douleur et la raideur musculaire, de même que le maintien d'une flexibilité vertébrale et posturale (Rosenbaum 2019). Les patients atteints de spondylarthrites axiales, soit la SA et la spondylarthrite axiale non radiographique sont habituellement traités d'abord par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Lorsque celui-ci n'est pas efficace, un autre AINS peut être tenté. Les patients qui n'ont pas eu de réponse adéquate après l'essai d'au moins 2 AINS, sauf si ceux-ci sont contre-indiqués, peuvent recevoir un agent biologique (Wendling 2022). Il est à noter que 20 à 40 % des patients recevant un anti-TNFα n'y répondent pas de façon optimale ou y sont intolérants (Tahir 2018).

Besoin de santé

Les patients atteints de SA qui n'ont pas eu un bon contrôle de la maladie malgré l'essai de 2 AINS ou qui présentent une contre-indication à ceux-ci peuvent recevoir un anti-TNFα. Cependant, certains patients peuvent présenter une contre-indication, une intolérance ou une absence de réponse à ces agents, ou encore une perte d'efficacité au fil du temps. Il existe donc un besoin de santé pour de nouvelles options thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent.

Analyse des données

Lors des évaluations antérieures (INESSS 2017a et INESSS 2017b), la valeur thérapeutique du sécukinumab pour le traitement de la SA n'a pas été reconnue en raison d'incertitudes quant à son efficacité sur différents paramètres. À la suite de l'analyse de l'essai MEASURE 2 (Baeten 2015), il avait notamment été jugé que l'effet incrémental par rapport au placebo sur la réduction de l'activité de la maladie, évaluée à l'aide du questionnaire *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) n'était pas clairement démontré. De plus, l'absence de données relatives à l'effet du sécukinumab sur l'évolution de l'inflammation de l'articulation sacro-iliaque, visible à l'IRM avait été déplorée. En raison de ces limites, il ne pouvait pas être clairement établi que le sécukinumab comblerait un besoin de santé chez les patients atteints de SA.

Dans les présents travaux, l'INESSS a réexaminé l'étude MEASURE 2 (Baeten) et évalué de nouvelles données à long terme des études MEASURE 1 et 2 (Braun 2019, Marzo-Ortega 2019). Les études MEASURE 3 (Pavelka 2017 et Pavelka 2020) et PREVENT (Deodhar 2021) ont également été considérées. De plus, 3 méta-analyses en réseau, publiées ou non (Deodhar 2020, Lee 2021), ainsi qu'une comparaison indirecte ajustée par appariement (Maksymowych 2018) ont été examinées.

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

L'étude MEASURE 2 est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer notamment l'effet du sécukinumab par rapport au placebo sur l'activité de la maladie chez des patients atteints de SA. Les résultats de cet essai à 16 semaines indiquent que le sécukinumab, à la dose de 150 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3 puis toutes les 4 semaines, est supérieur au placebo pour atteindre les réponses ASAS20, ASAS40 et ASAS5/6, des critères composites de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Les données portant sur le maintien de cette réponse jusqu'à la semaine 52 ont été considérées comme satisfaisantes. De plus, une différence statistiquement significative du score BASDAI à la semaine 16 entre les groupes recevant 150 mg de sécukinumab et un placebo (différence de 1,34 point; $p < 0,005$) a été rapportée. Cette différence n'avait initialement pas été jugée cliniquement significative, puisqu'une baisse de 2 points ou plus serait la cible à atteindre après au moins 12 semaines de traitement dans le contexte de l'évaluation d'un agent biologique (van der Heijde 2011). Il est à mentionner toutefois que certaines références scientifiques rapportent qu'une variation de 1 point du score BASDAI pourrait être considérée comme cliniquement significative (Kviatkovsky 2016, Pavy 2005). En prenant en considération qu'une réduction cliniquement significative de -2,19 points du score BASDAI dans le groupe recevant 150 mg de sécukinumab a été rapportée à la semaine 16 par rapport à sa valeur initiale dans l'essai MEASURE 2, qu'il s'agit d'un paramètre d'évaluation secondaire, et qu'au vu de l'expérience clinique acquise avec le sécukinumab au fil des années, la plupart des patients et des médecins sont satisfaits des effets du sécukinumab pour le traitement de la SA (Kiltz 2019, Moreno-Ramos 2022), l'INESSS est d'avis que la démonstration de l'efficacité du sécukinumab sur la fonctionnalité de la maladie est acceptable.

En ce qui concerne l'effet anti-inflammatoire du sécukinumab sur les articulations, plusieurs données relatives à l'effet du sécukinumab sur l'œdème osseux des articulations sacro-iliaques et vertébrales, ainsi que sur les dommages structuraux visibles à la radiographie ou à l'IRM, ont été soumises. Celles-ci proviennent des données à long terme de l'étude MEASURE 1 appuyées par l'étude PREVENT. Seuls les résultats en lien avec ces paramètres seront décrits. Mentionnons qu'il s'agit de paramètres secondaires d'évaluation et que les résultats sur les paramètres principaux ont été démontrés.

L'étude MEASURE 1 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab à celles d'un placebo. Lors des évaluations précédentes, les données cliniques à 16 semaines de cette étude (Baeten) n'avaient pas été retenues, car le sécukinumab par voie intraveineuse (I.V.) avait été employé lors de la phase d'induction, selon un régime posologique non approuvé par Santé Canada. Des résultats après 4 ans de traitement pour cette étude (Braun) sont disponibles et l'INESSS estime qu'ils peuvent être pris en considération, puisque la période d'induction de 16 semaines avec le sécukinumab I.V. ne devrait plus avoir d'influence sur ces résultats à long terme. Parmi les paramètres d'évaluation secondaires évalués à la semaine 208 figurent notamment le score d'imagerie de la SA (*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score,* mSASSS) ainsi que la proportion de patients atteignant une rémission selon l'IRM, mesurée par le score de Berlin, et ce dans le sous-groupe de patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα.

D'après les cliniciens consultés, le score mSASSS ne représente pas un score utilisé en pratique clinique, puisque sa progression est rare, lente et très variable dans la population de patients. De plus, sa significativité clinique est méconnue. Ce sont les résultats obtenus sur le score de Berlin, mesurés par IRM, qui représentent l'un des paramètres recherchés par les cliniciens pour évaluer l'effet anti-inflammatoire d'un agent biologique pour le traitement des spondylites axiales. Il est à noter que, puisque la maladie

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

débute au niveau des articulations sacro-iliaques et que certains patients n'ont aucune atteinte au niveau vertébral, ce score doit principalement être évalué au niveau des articulations sacro-iliaques.

Les résultats du score de Berlin mesurés par IRM au niveau des articulations sacro-iliaques et vertébrales montrent une diminution de l'inflammation de ces articulations chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα. Cette réduction est jugée cliniquement importante et les cliniciens estiment que des résultats similaires seraient observés dans une population de patients expérimentés aux anti-TNFα. Bien qu'exploratoires, ces résultats d'imagerie sont rassurants quant à l'effet anti-inflammatoire du sécukinumab sur les articulations et démontrent son effet biologique dans le traitement de la SA.

En complément de l'étude de Braun, l'étude PREVENT (Deodhar) a été soumise par le fabricant. Cet essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab à celles d'un placebo pour le traitement de la spondylarthrite axiale non radiographique. Les patients ont reçu, par voie S.C., 150 mg de sécukinumab ou un placebo aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis 1 dose d'entretien toutes les 4 semaines. Les résultats du score osseux de Berlin appliqué aux articulations sacro-iliaques (paramètre secondaire) montrent une amélioration statistiquement et cliniquement significative à 16 semaines chez les patients traités par le sécukinumab, par rapport à ceux recevant le placebo. Cette amélioration semble se poursuivre dans le temps. Les cliniciens consultés estiment que les réponses aux traitements sont semblables chez les patients atteints de SA ou de spondylarthrite axiale non radiographique en pratique clinique. Ainsi, ils considèrent que ces résultats appuient ceux de l'étude MEASURE 1.

Posologies recommandées

Depuis l'autorisation initiale du sécukinumab, la posologie recommandée pour le traitement d'entretien de la SA a été amendée pour permettre l'optimisation de la dose mensuelle de 150 mg à 300 mg pour un patient n'atteignant pas une réponse adéquate. L'efficacité et l'innocuité de la dose de 300 mg de sécukinumab ont été évaluées dans l'étude MEASURE 3 (Pavelka 2017 et Pavelka 2020), essai ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab à la dose de 300 mg pour le traitement de la SA. Les patients ont été répartis pour recevoir le sécukinumab ou un placebo par voie I.V. pendant la phase d'induction (semaines 0, 2 et 4). À partir de la semaine 8, les patients recevaient 150 ou 300 mg de sécukinumab ou encore le placebo par voie S.C. Aucune comparaison statistique n'a toutefois été effectuée entre les groupes recevant 150 et 300 mg de sécukinumab. L'analyse des résultats obtenus après 16 semaines de traitement suggère que, numériquement, plus de patients atteints de SA ayant reçu la posologie de 300 mg de sécukinumab en doses d'entretien toutes les 4 semaines ont notamment atteint le score ASAS20 comparativement à ceux ayant reçu la posologie de 150 mg de sécukinumab. Ces résultats se maintiennent jusqu'à 3 ans. Toutefois, mentionnons que la phase d'induction était réalisée avec un schéma posologique non recommandé dans la monographie de produit, soit avec du sécukinumab I.V.

Innocuité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'utilisation du sécukinumab incluent les nasopharyngites et les infections des voies respiratoires supérieures. Il est à noter que peu de patients ont abandonné les différentes études en raison d'effets indésirables. Le profil d'innocuité du sécukinumab est considéré comme acceptable et similaire à celui observé lorsqu'utilisé pour le traitement d'autres

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

conditions médicales. De plus, aucune préoccupation particulière n'a été exprimée par les cliniciens consultés à la suite de l'analyse des données du groupe de patient ayant reçu 300 mg de sécukinumab.

Par ailleurs, des données portant sur l'emploi du sécukinumab à plus long terme sont présentées dans la publication de Marzo-Ortega. Ces données indiquent que les effets indésirables rapportés jusqu'à 5 ans avec le sécukinumab sont similaires à ceux observés dans les études pivots. En outre, des données d'efficacité descriptives indiquent que certains des patients qui ont obtenu une réponse au traitement peuvent maintenir celle-ci au fil du temps. Il en ressort que le profil d'innocuité du sécukinumab est considéré comme acceptable et similaire à celui observé dans d'autres indications.

Comparaisons indirectes

Les différentes méta-analyses en réseau, soumises par le fabricant (Deodhar 2020, Lee 2021 et une méta-analyse non publiée) ainsi que la comparaison indirecte ajustée par appariement (Maksymowych 2018), ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab à celles d'autres agents utilisés pour le traitement de la SA. Toutes ces comparaisons indirectes comparent le sécukinumab à l'adalimumab, alors que certaines incluent également d'autres thérapies telles que tous les anti-TNFα disponibles actuellement, l'ixékizumab ou d'autres traitements qui ne sont pas commercialisés au Canada ou inscrits sur les listes. Seules les comparaisons entre le sécukinumab et les anti-TNFα ont été considérées comme pertinentes, puisque la valeur thérapeutique de ceux-ci a été reconnue par l'INESSS pour le traitement de la SA et qu'ils sont inscrits sur les listes. Les paramètres d'efficacité analysés incluent, entre autres, l'atteinte des réponses ASAS20 notamment aux semaines 12 ou 16, selon l'analyse et les traitements.

L'appréciation de l'INESSS concernant ces comparaisons indirectes est la suivante :

- Les stratégies de recherche sont détaillées et ont permis de répertorier les études pertinentes.
- Les principales caractéristiques des études incluses dans les différentes comparaisons indirectes, telles que la méthodologie et les caractéristiques des patients, sont présentées. Cela a permis de relever des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats, notamment l'utilisation antérieure d'agents biologiques.
- Les paramètres d'évaluation sont différents à travers les études et la mesure de ceux-ci peut avoir été effectuée à des moments variables.
- L'innocuité n'est pas un paramètre évalué pour la plupart des comparaisons indirectes analysées.

Malgré les différentes limites en raison des sources d'hétérogénéité observées, les résultats vont globalement dans le même sens et indiquent que le sécukinumab et les anti-TNFα actuellement inscrits sur les listes auraient une efficacité relativement comparable.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation du sécukinumab, l'INESSS a reçu une communication provenant conjointement de l'association de patients Société de l'arthrite et de l'Association canadienne de spondylarthrite. Les informations soumises rapportent notamment les témoignages et les résultats de sondages de patients atteints de SA, dont certains ont eu accès au sécukinumab pour leur traitement.

La SA est une maladie arthritique inflammatoire qui affecte grandement la qualité de vie de la personne atteinte, sa capacité à travailler, ses relations interpersonnelles et son estime de soi. La maladie peut

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

entraîner de l'anxiété et des symptômes dépressifs. De plus, les patients atteints de SA peuvent présenter d'autres symptômes tels que l'inflammation de la peau, du système gastro-intestinal et des yeux.

Une insatisfaction quant aux traitements actuellement disponibles a été mentionnée en raison de leur efficacité limitée et de leurs nombreux effets indésirables. En effet, les AINS utilisés pour le traitement de la douleur provoquent des effets indésirables, tout comme les corticostéroïdes lorsqu'ils sont utilisés pendant des périodes prolongées. Bien que des ARMM puissent être envisagés, les patients rapportent de nombreux effets secondaires. Ainsi, seuls les anti-TNFα sont disponibles actuellement. Cependant, il existe une grande variabilité de réponse à ces traitements, qui est de plus imprévisible. Leur efficacité est limitée dans le temps, ce qui est déploré.

Les patients témoignent d'un besoin de nouvelles options de traitement efficaces et sécuritaires, permettant la gestion efficace de la SA. L'amélioration de la qualité de vie et de la douleur ainsi que la réduction des effets indésirables figurent notamment parmi leurs attentes. Les patients ayant essayé le sécukinumab estiment qu'il a eu un impact positif sur leur vie, notamment en réduisant la douleur associée à la maladie et en améliorant ainsi leur condition physique et leur qualité de vie.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu des communications de quelques cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

De l'avis des cliniciens consultés, l'ensemble des données disponibles sur le sécukinumab appuie l'ajout de son indication pour le traitement de la SA. En effet, les résultats issus des études menées chez les patients atteints de SA indiquent que ce traitement procure un soulagement des symptômes de la maladie, diminue son activité et améliore la fonctionnalité ainsi que la qualité de vie des patients, et ce, autant chez des patients naïfs que chez ceux expérimentés aux anti-TNFα. Bien qu'aucune donnée radiographique ne soit disponible actuellement chez les patients atteints de SA et recevant le sécukinumab à la posologie recommandée selon la monographie de produit (dose d'induction S.C.), les cliniciens confirment la recommandation de la non-nécessité d'un suivi par imagerie pour valider l'efficacité du traitement (Yu 2022). Cependant, ces données d'efficacité les rassurent dans les essais cliniques. De plus, ils estiment que les données d'imagerie obtenues après 4 ans de traitement dans les études menées chez des patients ayant reçu des doses d'induction I.V. (étude MEASURE 1) peuvent être extrapolées à la population qui recevrait 1 dose d'induction par voie S.C., puisqu'ils sont d'avis que la période d'induction n'influence pas les résultats après quelques mois de traitement.

De plus, l'effet anti-inflammatoire du sécukinumab a été démontré dans le traitement d'autres indications telles que la spondylarthrite axiale non radiographique (étude PREVENT), ce qui est rassurant. En effet, les cliniciens estiment que les traitements et leurs réponses sont semblables chez les patients atteints de SA et chez ceux atteints de spondylarthrite axiale non radiographique. Rappelons que selon les plus récentes lignes directrices, aucune distinction n'est réalisée entre la SA et la spondylarthrite axiale non radiographique pour le traitement des patients (Wendling). Ainsi, les résultats concernant l'effet anti-inflammatoire du sécukinumab sur l'articulation sacro-iliaque, évalué par IRM, obtenu chez des patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique (étude PREVENT) viennent appuyer ceux obtenus chez des patients atteints de SA (étude MEASURE 1).

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

Les cliniciens considèrent que les patients atteints de SA devraient être traités le plus tôt possible afin de prévenir la progression radiologique. Cependant, les traitements figurant actuellement sur les listes des médicaments consistent uniquement en des agents anti-TNFα. Ainsi, la seule option disponible pour les patients ne répondant pas à ces agents ou chez qui ils sont contre-indiqués consiste en l'usage, par la mesure du patient d'exception, de sécukinumab ou d'ixékizumab, les 2 seuls autres traitements actuellement autorisés au Canada. De plus, les cliniciens mentionnent que le choix du traitement est guidé par les comorbidités du patient ainsi que par ses pathologies concomitantes (p. ex. le psoriasis). En outre, ils estiment que la flexibilité de la dose de sécukinumab pour le traitement de la SA procure certains bénéfices, notamment chez des patients présentant d'autres pathologies inflammatoires. Ils estiment que les résultats de l'étude MEASURE 3 appuient la stratégie d'augmentation de la dose en cas de réponse sous-optimale au traitement et sont rassurés par les résultats d'innocuité obtenus après 3 ans de traitement à la dose de 300 mg de sécukinumab. Il est toutefois à noter que ces données appuient la mention de la monographie de commencer la phase d'induction avec la dose de 150 mg uniquement, puisque la différence d'efficacité entre les 2 doses de traitement n'est visible que tardivement. Enfin, les experts mentionnent que ces mêmes posologies sont utilisées pour le traitement de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques.

Les cliniciens témoignent du profil d'innocuité favorable du sécukinumab, principalement concernant les infections, les risques de cancers et d'hospitalisations. Le sécukinumab est, selon leur expérience, très bien toléré.

Durée d'usage des AINS avant l'usage d'un agent biologique

Les cliniciens consultés considèrent que la nécessité d'usage de 2 AINS à dose optimale sur une période de 3 mois chacun pour avoir accès à un agent biologique pour le traitement de la SA est désuète et devrait être réduite. Ils rapportent que la réponse des patients aux AINS est assez rapide et visible en 2 à 4 semaines. Ils estiment que la durée de 3 mois actuellement requise pour chacun des 2 AINS est trop longue et qu'un besoin de santé est actuellement non comblé pendant plusieurs mois chez les patients ne répondant pas aux AINS à dose optimale.

Par ailleurs, les guides de pratique actuels définissent l'échec du traitement par des AINS en l'absence de réponse après l'essai de 2 AINS sur une durée de 4 semaines chacun (van der Heijde 2016).

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique du sécukinumab pour le traitement de la SA est démontrée.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de Cosentyx[MC] et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de la SA se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de Cosentyx[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût annuel de traitement[c]	
			1re année	Années suivantes
Sécukinumab Sol. Inj. S.C. Cosentyx[MC]	150 mg semaines 0, 1, 2, 3, 4, puis 150 ou 300 mg toutes les 4 semaines, selon l'activité de la maladie	772,50 $/seringue ou stylo de 150 mg/1 ml	12 360 $ ou 20 858 $	10 043 $ ou 20 085 $
Adalimumab Sol. Inj. S.C. Biosimilaires	40 mg S.C. toutes les 2 semaines	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg/0,8 ml	12 253 $	12 253 $
Étanercept Sol. Inj. S.C. Biosimilaires	50 mg S.C. 1 fois par semaine	241,00 $/seringue ou stylo de 50 mg/1 ml	12 532 $	12 532 $
Infliximab Pd. Perf. I.V. Biosimilaires	5 mg/kg I.V. aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 6 ou 8 semaines, selon l'activité de la maladie	493,00 $/fiole de 100 mg	19 720 $ ou 15 776 $	16 733 $ ou 12 780 $
Certolizumab pegol Sol. Inj. S.C. Cimzia[MC]	400 mg S.C aux semaines 0, 2, 4, puis 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines, selon l'activité de la maladie	631,28 $/seringue ou stylo de 200 mg/1 ml	18 307 $ ou 17 676 $	16 413 $ ou 16 413 $
Golimumab Sol. Inj. S.C. Simponi[MC]	50 mg S.C. toutes les 4 semaines	1 447,00 $/stylo de 50 mg/0,5 ml	18 811 $	18 811 $

Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (août 2022).

c Ce coût exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée qui a pour but de comparer le coût de traitement du sécukinumab à celui des anti-TNFα actuellement inscrits sur la *Liste des médicaments,* soit l'adalimumab, le certolizumab pegol, l'étanercept, le golimumab et l'infliximab. Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires de ces agents biologiques, il estime que le sécukinumab serait d'un coût annuel moindre par patient de [redacted] $ par rapport au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que, malgré les différentes limites des comparaisons indirectes précitées, ces agents biologiques puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation des coûts de traitement et a effectué des analyses en apportant les modifications suivantes :

- Traitement d'entretien du sécukinumab : Le fabricant s'appuie sur les données de son programme de soutien aux patients afin d'estimer que [redacted] % des patients passent de la dose de 150 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines à celle de 300 mg toutes les 4 semaines après [redacted] mois de traitement. Selon l'INESSS, bien que les données internes du fabricant puissent sembler adéquates, une incertitude réside concernant l'ajustement des doses, ce qui a une incidence sur les coûts. En

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

effet, selon les cliniciens consultés, la transition entre les 2 doses s'effectuerait vraisemblablement plus tôt dans la trajectoire de soins, soit avant la demande de poursuite de traitement auprès de la RAMQ. Sur cette remarque, l'INESSS émet l'hypothèse que le changement de dose se ferait plutôt dès le 3e mois, correspondant à la période de renouvellement de l'autorisation de la RAMQ. Il fait également varier en analyse de sensibilité la proportion de patients qui passent à la dose de 300 mg de sécukinumab, afin de tenir compte de l'incertitude et d'illustrer l'effet potentiel de ce paramètre sur les coûts. Ces données reposent notamment sur les statistiques de facturation du sécukinumab remboursé pour cette indication par la mesure du patient d'exception de la RAMQ.

- Coût moyen pondéré : Les parts de marché des anti-TNFα estimées par le fabricant proviennent de la base de données RxDynamics[MC] d'IQVIA[MC]. Pour sa part, l'INESSS a plutôt opté pour une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ auxquelles il a accès. Seules les données concernant les patients atteints de SA ont été conservées aux fins de l'analyse. De plus, l'INESSS considère uniquement le prix des médicaments biosimilaires, lorsqu'applicable.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le sécukinumab aux anti-TNFα remboursés pour le traitement de la SA (INESSS)

Médicament	Coût de traitement annuel[a]		Parts de marché[c]
	Coût pour la première année	Coût pour les années subséquentes[b]	
Sécukinumab	16 342 $	14 974 $	s. o.
Coût moyen pondéré	15 268 $	14 865 $	s. o.
Adalimumab	12 771 $	12 771 $	44 %
Étanercept	12 855 $	12 855 $	17 %
Certolizumab	18 455 $	17 066 $	8 %
Golimumab	19 567 $	19 567 $	22 %
Infliximab	18 329 $	15 355 $	10 %
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO INFÉRIEUR[d]			
Sécukinumab	15 569 $	13 970 $	s. o.
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO SUPÉRIEUR[e]			
Sécukinumab	18 659 $	17 987 $	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Il inclut celui des médicaments, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le coût des années subséquentes est calculé en faisant la moyenne du coût annuel pour les années 2 et 3.

c Les parts de marché sont estimées à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1er juin 2021 au 31 mai 2022.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de la proportion des patients qui passent à la dose d'entretien de 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines à 31 %.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de la proportion des patients qui passent à la dose d'entretien de 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines à 71 %.

Il ressort de cette analyse que, sur un horizon temporel de 3 ans, l'utilisation du sécukinumab présente un coût plus élevé (+1 292 $) que le coût moyen pondéré de ses comparateurs. Un prix inférieur de 2,8 % doit être appliqué à son prix de vente garanti afin qu'il soit équivalent au coût moyen pondéré. Deux analyses de sensibilité déterministe ont été réalisées en faisant varier la proportion de patients qui passeront à 1 dose de 300 mg toutes les 4 semaines, afin de tenir compte de l'incertitude entourant la valeur réelle de ce paramètre. Il ressort de celles-ci que l'une présente une réduction des coûts de traitement sur 3 ans (scénario inférieur), tandis que l'autre nécessiterait que le sécukinumab soit d'un prix

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

inférieur de 17,6 % (scénario supérieur) afin qu'il soit équivalent au coût moyen pondéré 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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant vise l'ajout d'une nouvelle indication reconnue au sécukinumab pour le traitement de la SA. 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	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre d'ordonnances (sur 3 ans)	s. o.	2 236, 2 257 et 2 282
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du sécukinumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	16, 17 et 18 % (18, 20 et 21 %)
Principale provenance de ces parts de marché	L'ensemble des agents biologiques	L'ensemble des agents biologiques
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen du sécukinumab par patient traité	Année 1 : [redacted] $ Années subséquentes : [redacted] $	Année 1 : 16 342 $ Années subséquentes : 14 974 $

s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, l'ajout d'une indication reconnue du sécukinumab sur les listes pour le traitement de SA permettrait des [redacted] de l'ordre de [redacted] $ sur 3 ans dans l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients seraient traités au cours de cette période.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il utilise une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ plutôt qu'une approche épidémiologique telle que celle utilisée par le fabricant. De plus, le fabricant considère l'ensemble des patients actuellement traités, tandis que l'INESSS se base plutôt sur les données portant plus précisément sur les patients atteints de SA amorçant un traitement ou changeant de traitement biologique. Cette approche a pour effet de réduire la taille du marché en plus d'en modifier sa répartition. En plus, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celle présentée plus bas a le plus d'effet sur les résultats :

- Parts de marché : Celles mises de l'avant par le fabricant sont jugées surestimées. L'INESSS a plutôt opté pour une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ. En effet, il a retenu comme part de marché la proportion de patients amorçant actuellement un traitement au sécukinumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, il est possible que certains prescripteurs privilégient l'administration du sécukinumab comme premier agent

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

biologique. Pour tenir compte de cet aspect, l'INESSS considère des parts de marché plus élevées en analyse de sensibilité. Cette modification a pour effet de réduire l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication à Cosentyx^MC sur les listes de médicaments pour le traitement des patients adultes atteints de SA (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	397 476 $	431 636 $	464 674 $	1 293 787 $
Nombre d'ordonnances	355	385	414	1 154
IMPACT NET[b]				
RAMQ	-3 176 $	-25 470 $	-63 135 $	-91 781 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[c]		-201 401 $
		Scénario supérieur[d]		154 394 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction à 31 % de la proportion des patients qui passent à la dose d'entretien de 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines ainsi que d'une augmentation de 15 % des parts de marché du sécukinumab (18, 20 et 21 %).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation à 71 % de la proportion des patients qui passent à la dose d'entretien de 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 91 781 $ seraient attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du sécukinumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 154 ordonnances seraient remboursées au cours de ces années. Toutefois, une incertitude réside concernant la proportion des patients qui font la transition vers la dose de 300 mg, de sorte qu'un scénario où des coûts s'ajouteraient au budget de la RAMQ ne peut être exclu.

Rappelons que cette incidence budgétaire se limite aux patients amorçant un traitement ou changeant de traitement biologique. Présentement, environ 155 autres patients se voient remboursés du sécukinumab par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, pour un coût annuel d'environ 1 M$. L'analyse présentée ne tient pas compte de ces patients.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'ajouter une indication reconnue à Cosentyx^MC sur les listes des médicaments pour le traitement de la spondylite ankylosante, à certaines conditions. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Le sécukinumab est plus efficace que le placebo pour atteindre les réponses ASAS20, ASAS40 et ASAS5/6, de même que pour améliorer la fonctionnalité des patients et diminuer l'activité de la maladie.
- Le sécukinumab permet de diminuer l'inflammation mesurée à l'IRM par rapport au placebo.
- Les bénéfices cliniques du sécukinumab se sont maintenus sur une période allant jusqu'à 5 ans.
- Le sécukinumab est bien toléré et son profil d'innocuité est similaire à ce qui a été rapporté pour le traitement de l'arthrite psoriasique ou du psoriasis en plaques.
- Le sécukinumab est considéré comme ayant une efficacité et une innocuité similaires à celles des anti-TNFα.

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

- Du fait de son mécanisme d'action différent, le sécukinumab représente une option thérapeutique additionnelle pertinente pour certains patients, ce qui pourrait répondre à un besoin de santé.
- Le prix d'une seringue de 150 mg de sécukinumab est de 772,50 $. Il est supérieur à celui des anti-TNFα inscrits sur les listes (241 à 1 447 $).
- Il ressort de l'analyse de minimisation des coûts que, sur un horizon temporel de 3 ans, l'utilisation du sécukinumab présente un coût plus élevé (1 292 $) que le coût moyen pondéré. Un prix inférieur de 2,8 % doit être appliqué afin qu'il soit équivalent au coût moyen pondéré. Une incertitude demeure sur la proportion de patients qui passent à la dose d'entretien de 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines. Pour en tenir compte, une réduction de prix jusqu'à 17,6 % pourrait être nécessaire.
- Bien que des économies d'environ 92 000 $ seraient attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication au sécukinumab, une incertitude demeure sur la proportion de patients ayant besoin d'une dose d'entretien de 300 mg toutes les 4 semaines. En retenant une proportion plus élevée, des coûts pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ. Ajoutons aussi à cela que 155 autres patients se voient remboursés du sécukinumab par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, ce qui représente un coût annuel d'environ 1 M$.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Adalimumab (Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hadlima[MC] PushTouch[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC]), certolizumab pegol (Cimzia[MC]), étanercept (Brenzys[MC], Erelzi[MC]), golimumab (Simponi[MC]), infliximab (Avsola[MC], Inflectra[MC], Renflexis[MC]) et ixékizumab (Taltz[MC])

La condition actuelle pour avoir accès à un anti-TNFα pour le traitement de la SA nécessite notamment l'usage préalable de 2 AINS à dose optimale sur une période d'au moins 3 mois chacun. La durée de l'essai de chaque AINS a été jugée trop longue dans les présents travaux et a été raccourcie à 4 semaines, en accord avec les plus récents guides de pratiques.

Ainsi, l'indication reconnue proposée sur les listes des médicaments actuellement inscrits pour le traitement de la SA (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab et ixékizumab) devrait être modifiée. La modification proposée de l'indication reconnue pour le paiement est la suivante :

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

D'un point de vue économique, il n'est pas attendu que les modifications proposées pour le traitement de la SA modifient de façon marquée les précédents constats concernant son efficience et son incidence budgétaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Association Canadienne de Spondylarthrite.** Qu'est-ce que la spondylarthrite? [En ligne. Page consultée le 15 août 2022] Canadian Spondylitis Association | Qu'est-ce que la spondylarthrite?
- **Baeten D, Sieper J, Braun J, et coll.** Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. N Engl J Med. 2015;373(26):2534-48.

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

- **Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et coll.** Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. Rheumatology (Oxford). 2019;58(5):859-68.
- **Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, et coll. Improvement** of signs and symptoms of nonradiographic axial spondyloarthritis in patients treated with secukinumab: primary results of a randomized, placebo-controlled phase III study. Arthritis Rheumatol. 2021;73(1):110-20.
- **Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, et coll.** A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2020;39(8):2307-15.
- **Gouvernement du Québec.** Médicaments biosimilaires : situation actuelle relative au remboursement. Québec, Qc : Gouvernement du Québec, 2022. Disponible à : https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/medicaments-biosimilaires/situation-actuelle-relative-au-remboursement#:~:text=l'%20EnbrelMD.-,Depuis%202020%2C%20tous%20les%20patients%20couverts%20par%20la%20RAMQ%20qui,est%20disponible%20pour%20l'adalimumab.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Cosentyx[MC] – Traitement de la spondylite ankylosante. Québec, Qc : INESSS, 2017a. Disponible à : Microsoft Word - Cosentyx SA 2017 02.doc (inesss.qc.ca).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Cosentyx[MC] – Traitement de la spondylite ankylosante. Québec, Qc : INESSS, 2017b. Disponible à : Microsoft Word - Cosentyx SA (10jrs) 2017 08.doc (inesss.qc.ca).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Taltz[MC] – Spondylite ankylosante. Québec, Qc : INESSS, 2020. Disponible à : Recommandation de l'INESSS.
- **Kang JH, Chen YH et Lin HC.** Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2010;69:1165–8.
- **Kiltz U, Holdsworth E, Tian H, et coll.** Real world effectiveness of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis: findings from a recent cross sectional survey of rheumatologists and patients in Europe. 2019 ACR/ARP Annual Meeting; 11 novembre 2019 (Abstract 1530).
- **Kviatkovsky MJ, Ramiro S, Landewé R et coll.** The minimum clinically important improvement and patient-acceptable symptom state in the BASDAI and BASFI for patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2016;43(9):1680-6.
- **Lee YH et Song GG.** Comparative efficacy and safety of secukinumab and ixekizumab in patients with active ankylosing spondylitis. Z Rheumatol. 2021;80(8):776-84.
- **Maksymowych WP, Strand V, Nash P, et coll.** Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison. Eur J Rheumatol. 2018;5(4):216–23.
- **Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz AJ, et coll.** 5-year efficacy and safety of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis: end-of-study results from the phase 3 MEASURE 2 trial. RMD Open. 2019;5(2):e001005.
- **Moreno-Ramos MJ, Sanchez-Piedra C, Martinez-Gonzalez O, et coll.** Real-world effectiveness and treatment retention of secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a descriptive observational analysis of the spanish BIOBADASER registry. Rheumatol Ther. 2022;9(4):1031-47.
- **Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et coll.** Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):285.
- **Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E, et coll.** Secukinumab 150/300 mg provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis : 3-year results from the phase 3 MEASURE 3 study.ACR Open Rheumatol. 2020;2(2):119-127.
- **Pavy S, Brophy S et Calin A.** Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. J Rheumatol. 2005;32(1):80-5.
- **Rosenbaum JT, Pisenti L, Park Y, et coll.** Insight into the quality of life of patients with ankylosing spondylitis: real-world data from a US-based life impact survey. Rheumatol Ther. 2019;6(3):353-67.
- **Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et coll.** The development of assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.

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

- **Tahir H.** Therapies in ankylosing spondylitis—from clinical trials to clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2018;57(suppl_6):vi23-vi28.
- **van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et coll.** 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011;70(6):905-8.
- **Wendling D, Hecquet S, Fogel O, et coll.** 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. Joint Bone Spine. 2022;89(3):105344.
- **Yu D et van Tubergen A.** Diagnosis and differential diagnosis of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults. [En ligne. Page consultée le 22 août 2022] Diagnosis and differential diagnosis of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults - UpToDate.

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

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

HULIO[MC]

Uvéite

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Hulio
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : BGP Pharma
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneurs : 50 mg/ml (0,8 ml et 0,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes d'uvéite non infectieuse qui ont fait l'essai d'un corticostéroïde et d'un immunosuppresseur pour une durée appropriée, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

  L'autorisation initiale est donnée pour une durée maximale de 6 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique. Les autorisations subséquentes sont données pour une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hulio[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Hulio[MC], tout comme son produit de référence Humira[MC], est notamment indiqué :

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

- pour le traitement de « l'uvéite non infectieuse (uvéite intermédiaire, uvéite postérieure et panuvéite) chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à une corticothérapie ou comme traitement d'épargne des corticostéroïdes chez les patients corticodépendants », et
- pour le traitement de « l'uvéite antérieure non infectieuse chronique chez les enfants âgés de 2 ans et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique ainsi que chez ceux pour lesquels un traitement classique est inapproprié ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication. À titre informatif, d'autres biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita[MC] et Hyrimoz[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence de l'uvéite varient selon les régions. Aux États-Unis, la prévalence de l'uvéite non infectieuse serait estimée à environ 121 par 100 000 habitants (Joltikov 2021). Chez l'enfant plus spécifiquement, des données finlandaises indiquent que l'incidence chez ceux de moins de 16 ans serait de 14 par 100 000 personnes-années (Siiskonen 2021). En pédiatrie, 87 % des uvéites seraient non infectieuses et, dans 61 % des cas, l'uvéite est associée à de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI).

L'uvéite est une maladie oculaire qui atteint l'uvée, la couche intermédiaire de l'œil comprenant la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Les causes sont nombreuses et variées, et peuvent être notamment infectieuses, auto-immunes ou inflammatoires. Lorsqu'aucune cause n'est décelée, elle est considérée comme idiopathique. L'uvéite peut être caractérisée entre autres selon son mode évolutif, son étiologie, ses complications ou sa localisation anatomique. Selon sa localisation, l'uvéite est antérieure, intermédiaire ou postérieure, ou bien qualifiée de panuvéite.

L'uvéite touche principalement les femmes âgées de 20 à 50 ans. Le tabagisme et une carence en vitamine D seraient des facteurs de risque d'uvéite non infectieuse (Joltikov 2021). Les symptômes de la maladie incluent la vision floue ou diminuée, l'apparition de corps flottants, la douleur et la rougeur oculaire ainsi que la photosensibilité. Lorsque la maladie n'est pas contrôlée, elle peut conduire à diverses complications telles que la cataracte, le glaucome, l'œdème maculaire, le décollement de la rétine, les lésions du nerf optique ainsi que la perte permanente de la vision, y compris la cécité.

Par ailleurs, l'uvéite est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente chez les enfants atteints d'AJI. En effet, l'uvéite antérieure chronique se développe chez 10 à 20 % des enfants atteints d'AJI et est le plus souvent asymptomatique. Cependant, lorsque celle-ci n'est pas contrôlée, elle peut conduire à diverses complications, dont la perte de vision (Angeles-Han 2019).

Le but du traitement est de diminuer l'inflammation et d'éviter les complications qui peuvent aller jusqu'à la cécité. Le choix de traitement de l'uvéite non infectieuse tient compte entre autres de son emplacement, de sa gravité et de la cause sous-jacente le cas échéant, telle une maladie auto-immune.

Le traitement de l'uvéite non infectieuse peut comprendre notamment des injections périoculaires ou intraoculaires de corticostéroïdes. Lorsque ceux-ci ne sont pas indiqués ou qu'ils sont inefficaces, des

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

corticostéroïdes systémiques sont habituellement utilisés, notamment la prednisone sous forme orale. De plus, certains immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, la cyclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou le tacrolimus peuvent être envisagés selon la présence d'une maladie sous-jacente et la nature de celle-ci. En pédiatrie, le méthotrexate est d'ailleurs un médicament qui peut être utilisé pour le traitement de l'AJI ainsi que de l'uvéite associée à celle-ci. Toutefois, les immunosuppresseurs peuvent entraîner des effets indésirables sérieux et ils ne sont pas homologués pour le traitement de l'uvéite au Canada. Des agents biologiques peuvent également être considérés, notamment en cas d'inefficacité de ces traitements ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ces derniers. L'adalimumab est actuellement le seul agent biologique homologué par Santé Canada pour cette indication. Il ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, néanmoins, certains patients peuvent y avoir accès par la mesure du patient d'exception.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Il existe un besoin de nouvelles thérapies efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les patients qui ont présenté une réponse inadéquate aux corticostéroïdes oraux ainsi que pour ceux qui n'ont pas répondu aux immunosuppresseurs.

Analyse des données

Les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Humira[MC]). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Hulio[MC] est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études VISUAL I (Jaffe 2016), VISUAL II (Nguyen 2016), VISUAL III (Suhler 2020) et SYCAMORE (Ramanan 2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>VISUAL I</u>

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite active non infectieuse. Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, ou bien de panuvéite. Leur maladie devait être active à la visite initiale, ce qui était défini par la présence d'au moins 1 des éléments suivants dans au moins 1 œil, malgré 2 semaines ou plus de prednisone orale à la dose de 10 à 60 mg ou l'équivalent :

- au moins 1 lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne;
- un grade cellulaire de la chambre antérieure d'au moins 2+ selon les critères *Standardization of Uveitis Nomenclature criteria* (SUN);
- un grade d'opacité du vitré d'au moins 2+ selon les critères du *National Eye Institute* (NEI) adapté par SUN.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit l'adalimumab 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1, soit un placebo. De plus, ils ont reçu 60 mg de

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

prednisone par jour de façon concomitante. La dose de prednisone a été diminuée de façon standardisée jusqu'à l'arrêt complet à la semaine 15. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des 4 éléments suivants :

- de nouvelles lésions inflammatoires,
- l'augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure après la semaine 6 ou un grade cellulaire qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré après la semaine 6 ou un grade qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6;
- une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de 15 lettres ou plus.

La durée maximale de l'étude est déterminée par la 1re des 2 situations suivantes : l'atteinte de la semaine 80 ou l'atteinte de 138 événements d'échec du traitement. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISUAL I (Jaffe 2016)

Paramètre d'évaluation	**Adalimumab[a] (n = 110)**	**Placebo (n = 107)**	**RRI (IC95 %); Valeur p**
Temps médian écoulé avant l'échec du traitement[b] (semaines)	24	13	0,50[a] (0,36 à 0,70) p < 0,001
Nouvelles lésions inflammatoires	nd	nd	0,38[a] (0,21 à 0,69) p = 0,001[c]
Grade cellulaire de la chambre antérieure[d]	nd	nd	0,51[a] (0,30 à 0,86) p = 0,01[c]
Grade d'opacité du vitré[e]	nd	nd	0,32[a] (0,18 à 0,58) p < 0,001[c]
Diminution de la MAVC[f]	nd	nd	0,56[a] (0,32 à 0,98) p = 0,04[c]

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

a L'adalimumab était administré à la dose de 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.

b Critère composé défini par la présence de l'un des 4 éléments suivants : de nouvelles lésions inflammatoires, une augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure ou du grade d'opacité du vitré après la semaine 6 (ou un grade qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6) ou bien une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

c la valeur p est exploratoire.

d Le grade cellulaire de la chambre antérieure varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique plus de cellules visibles dans la chambre antérieure et une plus grande gravité de l'uvéite.

e Le grade d'opacité du vitré varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique une plus grande gravité de l'uvéite.

f MAVC selon l'échelle ETDRS exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique adéquate.
- Les patients sont bien répartis entre les groupes, malgré quelques différences numériques.
- Le critère composé et ses composantes individuelles sont appropriés pour définir l'échec du traitement. L'apparition d'un œdème maculaire aurait toutefois pu être ajoutée aux éléments de ce critère composé.

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

- Parmi les patients répartis de façon aléatoire, 86 % ont suivi l'étude jusqu'à sa fin, ce qui est adéquat.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. À l'inclusion, 33 % des patients du groupe adalimumab et 42 % de ceux du groupe placebo étaient atteints d'uvéite idiopathique. Environ 45 % des sujets avaient une panuvéite, 34 % une uvéite postérieure et 22 % une uvéite intermédiaire. Les 2 yeux étaient affectés chez plus de 90 % des patients et environ 45 % avaient eu 2 poussées dans les 12 derniers mois, alors que 37 % en avaient eu 3 ou plus. Les immunosuppresseurs le plus fréquemment utilisés de façon concomitante étaient le mycophenolate mofetil (12 %) et le méthotrexate (10 %).
- La population incluse est hétérogène, mais elle est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'usage du placebo comme comparateur est acceptable, puisque les patients chez qui le traitement échouait pouvaient ensuite entrer dans l'étude de prolongation et recevoir l'adalimumab.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement, échec défini par l'un des 4 éléments du critère composé, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée. Ces résultats sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, les bénéfices semblent s'observer sur tous les éléments définissant l'échec du traitement lorsqu'ils sont analysés de façon individuelle, bien qu'il s'agisse d'analyses exploratoires.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, étaient les réactions au site d'injection (44,9 et 15,8 patients-année) ainsi que les réactions allergiques (22,4 et 13,6 patients-année). L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement était de 20,8 et 11,3 par 100 patients-année dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, alors que celle des effets indésirables sérieux possiblement liés au traitement était de 9,6 et 6,8 par 100 patients-année. Le profil d'innocuité est acceptable et correspond à celui observé avec l'adalimumab pour le traitement d'autres pathologies.

<u>VISUAL II</u>

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite inactive non infectieuse. Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'uvéite non infectieuse, intermédiaire ou postérieure, ou de panuvéite contrôlée par de la prednisone à la dose de 10 à 35 mg par jour. De plus, ils devaient avoir eu au moins 1 poussée de la maladie documentée dans les 18 mois précédant l'inclusion et celle-ci devait avoir eu lieu au maximum 28 jours après diminution de la dose de corticostéroïdes oraux. À la visite initiale, l'uvéite devait être inactive depuis au moins 28 jours, l'uvéite inactive étant définie par 3 éléments dans les 2 yeux, soit l'absence de lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne, un grade cellulaire de la chambre antérieure de 0,5+ ou moins selon les critères de SUN et un grade d'opacité du vitré de 0,5+ ou moins selon les critères du NEI adaptés par le SUN. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit de l'adalimumab 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1, soit un placebo. À partir de la

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

semaine 2, tous les patients devaient diminuer progressivement la prednisone de façon standardisée jusqu'à l'arrêt complet à la semaine 19.

Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des 4 éléments suivants à partir de la semaine 2 :

- de nouvelles lésions actives inflammatoires;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré;
- une diminution de la MAVC de 15 lettres ou plus.

La durée maximale de l'étude est déterminée par la 1re des 2 situations suivantes : l'atteinte de la semaine 80 ou l'atteinte de 106 événements d'échec du traitement. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISUAL II (Nguyen 2016)

Paramètre d'évaluation	Adalimumab[a] (n = 115)	Placebo (n = 111)	RRI (IC95 %); Valeur p
Temps médian écoulé avant l'échec du traitement[b] (mois)	Non atteint[c]	8,3	0,57 (0,39 à 0,84) p = 0,004
Nouvelles lésions inflammatoires	nd	nd	0,55 (0,26 à 1,15) p = 0,105[d]
Grade cellulaire de la chambre antérieure[e]	nd	nd	0,70 (0,42 à 1,18) p = 0,180[d]
Grade d'opacité du vitré[f]	nd	nd	0,79 (0,34 à 1,81) p = 0,589[d]
Diminution de la MAVC[g]	nd	nd	0,33 (0,16 à 0,70) p = 0,002[d]

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

a L'adalimumab était administré à la dose de 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.

b Critère composé défini par la présence, dans au moins 1 œil, d'au moins 1 des 4 éléments suivants à partir de la semaine 2 : de nouvelles lésions inflammatoires, une augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure, une augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré ou une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

c Le temps médian écoulé avant l'échec du traitement n'est pas connu pour le groupe adalimumab, car il n'a pas été atteint.

d La valeur p est exploratoire.

e Le grade cellulaire de la chambre antérieure varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique plus de cellules visibles dans la chambre antérieure et une plus grande gravité de l'uvéite.

f Le grade d'opacité du vitré varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique une plus grande gravité de l'uvéite.

g MAVC selon l'échelle ETDRS exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne et externe de cette étude sont globalement les mêmes que ceux détaillés pour l'étude VISUAL I. Dans cette étude, les caractéristiques de base étaient les suivantes : 25 % des patients du groupe adalimumab et 36 % de ceux du groupe placebo étaient atteints d'uvéite idiopathique. La panuvéite était le type d'atteinte le plus fréquent et représentait 50 et 41 % des patients des groupes adalimumab et placebo, respectivement. Les 2 yeux étaient affectés chez 94 % ou plus des patients et environ 37 % avaient eu 2 poussées dans les 12 derniers mois, alors qu'approximativement 22 % en avaient eu 3 ou plus. Les immunosuppresseurs le plus fréquemment

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

utilisés de façon concomitante étaient le mycophenolate mofetil et le méthotrexate, employés chacun par environ 15 % des patients.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement, échec défini par l'un des 4 éléments du critère composé, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée. L'ampleur des bénéfices est considérée comme cliniquement significative. Lorsque les différentes composantes du critère composé sont analysées de façon individuelle, un bénéfice en faveur de l'adalimumab semble se dégager pour la diminution de la MAVC seulement. Ces analyses sont toutefois exploratoires.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes adalimumab et placebo étaient les réactions au site d'injection (38,1 et 22,6 patients-année) et les réactions allergiques (5,3 et 11,3 patients-année). L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement était de 11,6 et 9,9 par 100 patients-année dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, alors que celle des effets indésirables sérieux était de 13,8 et 14,1 patients-année, respectivement. Le profil d'innocuité de l'adalimumab correspond à ce qui était attendu et est considéré comme acceptable.

VISUAL III

Il s'agit d'une étude qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite qui ont participé aux essais VISUAL I et II. Les patients inclus pouvaient avoir une uvéite active ou inactive à l'entrée dans l'étude de prolongation. Les 364 patients participants ont reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 362 semaines. Les données ont été analysées jusqu'à 150 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est la quiescence, définie par l'absence de nouvelle lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne, un grade cellulaire de la chambre antérieure de 0,5+ ou moins dans les 2 yeux et un grade d'opacité du vitré de 0,5+ ou moins dans les 2 yeux. Les principaux résultats, portant sur la population en intention de traiter, à la semaine 150 sont les suivants :

- 85 % des patients avaient une quiescence, soit 80 % de ceux qui avaient une uvéite active à l'inclusion et 96 % de ceux qui avaient une uvéite inactive.
- La quiescence sans corticostéroïdes a été atteinte par 54 % des patients qui avaient une uvéite active à l'inclusion et 89 % de ceux qui avaient une uvéite inactive.
- La dose moyenne de corticostéroïde systémique utilisée par les patients est passée de 9,4 mg à la semaine 0 à 1,5 mg.

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

- Cette étude de prolongation est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- Les données portent sur les patients qui ont participé aux études VISUAL I et II, peu importait s'ils avaient une uvéite active ou inactive à leur inclusion dans l'étude de prolongation, ce qui est convenable.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est adéquat.
- Les paramètres évalués sont d'intérêt. L'atteinte d'une quiescence et la réduction de l'usage de corticostéroïdes font partie des objectifs de traitement.

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

- Seule 1 analyse statistique descriptive est présente, ce qui pouvait être attendu considérant qu'il s'agit d'une étude de prolongation sans groupe comparateur.
- Au total, 44 % des patients inclus ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme acceptable dans le contexte de cette étude à long terme portant sur l'usage de l'adalimumab.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :
- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. Ils étaient atteints d'une uvéite depuis en moyenne 62 mois et le tiers des patients avaient une uvéite idiopathique. Environ la moitié avait une panuvéite et 28 % une uvéite intermédiaire. À l'inclusion, 32 % recevaient des immunosuppresseurs et 41 % des corticostéroïdes, dont 34 % sous forme orale.
- La population incluse est hétérogène, mais elle est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab à long terme en pratique clinique au Québec.
- L'absence du groupe comparateur placebo, présent dans les études VISUAL, est acceptable dans le contexte de cette étude de prolongation à long terme.

Les résultats indiquent que l'adalimumab permettrait de maintenir une quiescence ainsi qu'une quiescence sans corticostéroïdes à long terme. De plus, ce traitement permet de diminuer l'usage des corticostéroïdes à long terme.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents qui sont au moins considérés comme possiblement liés au traitement sont notamment la nasopharyngite (8,7 %), les sinusites (8,3 %), les infections urinaires (5,7 %), l'arthralgie (5,2 %) et la fatigue (3,8 %). Un effet indésirable sérieux considéré comme au moins possiblement lié au traitement a été observé chez 6,8 % des patients et 18 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Le profil d'innocuité à long terme de l'adalimumab correspond à ce qui était attendu avec ce médicament et est considéré comme acceptable.

<u>Étude SYCAMORE</u>
Il s'agit d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des enfants âgés de 2 ans ou plus atteints d'uvéite. Pour être inclus, les patients devaient avoir une uvéite antérieure active associée à l'AJI et recevoir 1 dose hebdomadaire stable de méthotrexate de 10 à 20 mg/m^2 (maximum 25 mg) depuis au moins 12 semaines. L'uvéite active était définie par un grade cellulaire de la chambre antérieure d'au moins 1+ selon les critères SUN, et ce, à au moins 2 reprises durant les 12 semaines avant l'inclusion, malgré l'usage de méthotrexate et d'un glucocorticoïde topique ou systémique. Les patients étaient répartis pour recevoir toutes les 2 semaines, selon un ratio 2:1, l'adalimumab à la dose de 20 mg pour les patients de moins de 30 kg ou de 40 mg pour ceux de 30 kg ou plus, ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des éléments suivants : l'utilisation de médicaments non autorisés, l'arrêt du traitement à l'étude de façon intermittente ou continue pour une période cumulative de plus de 4 semaines, l'aggravation d'une condition oculaire coexistante à l'inclusion 3 mois après le début de l'étude, ou 1 des éléments suivants en lien avec le grade cellulaire de la chambre antérieure :
- une augmentation d'au moins 2 grades lors de 2 visites consécutives;
- aucun changement lors de 2 mesures consécutives chez les patients qui avaient un grade 3 ou plus à l'inclusion;

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

- une diminution d'un grade ou aucun changement par rapport à la valeur initiale, ainsi que le développement d'une autre condition oculaire coexistante et soutenue sur une période de 2 visites consécutives;
- un grade 1 ou 2 à l'inclusion, toujours présent 6 mois après le début de l'étude, lors de 2 visites consécutives.

Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

- Le rapport des risques instantanés (RRI) du temps écoulé avant l'échec du traitement à l'adalimumab par rapport au placebo est de 0,25 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] :0,12 à 0,49); p < 0,0001).
- Le traitement a échoué chez 27 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 60 % des patients recevant le placebo (risque relatif : 0,40 [IC95 % = 0,22 à 0,73]; p = 0,002).
- Parmi les patients qui recevaient des corticostéroïdes topiques à l'inclusion, 47 % de ceux du groupe adalimumab et 16 % de ceux du groupe placebo les ont cessés (RRI : 3,58 [IC95 % : 1,24 à 10,32], p = 0,02).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique adéquate.
- Le nombre de patients inclus est faible, mais acceptable dans le contexte de cette condition pédiatrique peu fréquente. Les patients étaient relativement bien répartis entre les groupes.
- La durée de l'étude est suffisamment longue, bien qu'elle fût arrêtée de façon prématurée après la 2e analyse intermédiaire en raison des effets bénéfiques du traitement actif.
- Le critère composé et ses composantes individuelles sont considérés comme appropriés pour définir l'échec du traitement.
- Dans les groupes adalimumab et placebo respectivement, 15 et 23 % des patients ont abandonné le traitement à l'étude, ce qui est considéré comme acceptable.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. Les enfants avaient en moyenne 9 ans et étaient atteints d'AJI depuis environ 5 ans. À l'inclusion, environ les 2/3 avaient un grade cellulaire de la chambre antérieure de 1+ et le quart avait un grade de 2+.
- La population incluse est représentative de celle atteinte d'uvéite associée à de l'AJI et qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'usage du placebo comme comparateur est acceptable, puisque les patients recevaient déjà du méthotrexate et un corticostéroïde topique ou systémique.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement défini par l'un des éléments du critère composé. Ces bénéfices sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, parmi les patients qui recevaient des corticostéroïdes topiques à l'inclusion, la proportion de ceux les ayant cessés est plus élevée dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo. Bien qu'il s'agisse de résultats exploratoires, ces résultats sont pertinents, puisque l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif de traitement en pratique clinique.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'adalimumab comparativement au placebo étaient notamment les diarrhées (13 % contre 3 %), les vomissements (30 %

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

contre 17 %), les réactions au site d'injection (12 % contre 0 %), la pyrexie (20 % contre 7 %), les infections virales (22 % contre 3 %), les maux de tête (20 % contre 13 %) et la toux (37 % contre 10 %). Pour ce qui est des effets indésirables sérieux, ils ont été rapportés par 22 % des patients du groupe adalimumab et 7 % des patients du groupe placebo. Dans chacun des groupes, 1 seul patient a abandonné en raison des effets indésirables. Le profil d'innocuité de l'adalimumab chez cette population est jugé acceptable.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés ci-dessous dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés au cours des présents travaux.

Les cliniciens mentionnent que l'adalimumab est un traitement de choix pour l'uvéite. Ils prescrivent ce médicament surtout aux patients qui ont une uvéite plus grave, qui ne sont pas de bons candidats aux traitements locaux, tels les patients avec une atteinte bilatérale et ceux qui reçoivent des corticostéroïdes oraux dont le sevrage n'est pas possible. Ils précisent que l'utilisation à long terme des corticostéroïdes peut entraîner de nombreux effets indésirables, notamment en pédiatrie, où ils peuvent occasionner des retards de croissance. Par ailleurs, ils rapportent que l'usage d'un immunosuppresseur de façon préalable à l'utilisation de l'adalimumab ne devrait pas être requis, puisque les immunosuppresseurs ne sont pas homologués pour le traitement de l'uvéite, contrairement à l'adalimumab, et qu'ils peuvent causer des effets indésirables sérieux à long terme. De plus, l'uvéite est une maladie hétérogène dont les causes sont variées. Ainsi, l'usage d'un immunosuppresseur peut être nécessaire dans certains cas selon la cause sous-jacente, mais dans d'autres cas, les immunosuppresseurs ne devraient pas être exigés avant de pouvoir avoir accès à l'adalimumab.

Les experts mentionnent également que les études pivots VISUAL I et II démontrent l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adultes atteints d'uvéite active ou inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire, et de panuvéite. Ils précisent que l'ampleur de l'effet obtenu avec l'adalimumab est plus importante dans VISUAL I par rapport à VISUAL II, ce qui était attendu puisque cette dernière incluait des patients ayant une uvéite inactive, donc une maladie déjà contrôlée, contrairement à VISUAL I où les patients avaient une uvéite active.

En pratique clinique, ils utilisent également l'adalimumab chez les enfants atteints d'uvéite sans qu'elle soit associée à de l'AJI et obtiennent une efficacité similaire. Selon leur expérience clinique, les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude SYCAMORE peuvent se transposer aux enfants atteints d'uvéite sans AJI et l'absence de données cliniques sur une population pédiatrique moins spécifique ne leur paraît pas problématique. Par conséquent, l'accès à l'adalimumab ne devrait pas se limiter aux enfants ayant de l'AJI, selon eux.

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

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Les options thérapeutiques pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin de traitements efficaces et bien tolérés.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement, et ce, de façon significative. Les bénéfices semblent présents sur tous les éléments définissant l'échec du traitement, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse inactive, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement. Des analyses exploratoires sur les composantes individuelles du critère composé indiquent que l'adalimumab serait plus efficace que le placebo pour la diminution de la MAVC seulement.
- Chez les enfants ayant une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique et recevant du méthotrexate, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement, et ce, de façon significative. Selon des résultats exploratoires, il semble également permettre de diminuer le recours aux corticostéroïdes topiques.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 150 semaines chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active ou inactive indiquent que les bénéfices observés avec l'adalimumab à plus court terme se maintiennent au fil du temps.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé lors de l'usage de l'adalimumab dans d'autres pathologies.
- Selon les experts, l'adalimumab représente un traitement efficace de choix chez les patients atteints d'uvéite, autant chez l'enfant que l'adulte.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'adalimumab est reconnue pour le traitement de l'uvéite.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que chez les adultes atteints d'une uvéite active non infectieuse postérieure ou intermédiaire ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Chez les adultes atteints d'une uvéite inactive non infectieuse postérieure, intermédiaire ou panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec au traitement.
- Les bénéfices observés à court terme chez les adultes ayant une uvéite active ou inactive se maintiennent jusqu'à 150 semaines.

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

- Chez les enfants atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Selon les membres, l'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à des corticostéroïdes et à des immunosuppresseurs.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent le prix de vente garanti de Hulio[MC] et de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant.

Coûts d'acquisition de Hulio[MC] (Adulte)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par année[c]
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Hulio[MC]	80 mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[d]	80 mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* de septembre 2022.

c Ce coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

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

Coûts d'acquisition de Hulio[MC] et de ses comparateurs (Enfant)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel[c]
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Hulio[MC]	Enfant de 10 à < 30 kg : 20 mg toutes les 2 semaines Enfant ≥ 30 kg : 40 mg toutes les 2 semaines	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Enfant de 10 à < 30 kg : 6 126 $[d] Enfant ≥ 30 kg : 12 253 $[d]
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[e]	Enfant de 10 à < 30 kg : 20 mg toutes les 2 semaines Enfant ≥ 30 kg : 40 mg toutes les 2 semaines	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Enfant de 10 à < 30 kg : 6 126 $[d] Enfant ≥ 30 kg : 12 253 $[d]

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* de septembre 2022.

c Ce coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Chez des patients ≥ 6 ans, 1 dose de charge facultative (40 mg chez les < 30 kg et de 80 mg chez ceux de ≥ 30 kg) peut être administrée 1 semaine avant de commencer le traitement d'entretien. Dans ce cas, ce coût dans la 1re année est de 6 598 et 13 195 $, respectivement pour les enfants de < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg.

e Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hyrimoz[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires (RAMQ 2021, RAMQ 2022), Humira[MC] n'est plus remboursé pour les patients en cours de traitement, sauf dans les cas d'exception prévus au règlement, dont les personnes de moins de 18 ans. Pour un enfant, le coût d'acquisition annuel d'Humira[MC] est de 18 570 $ en considérant d'éventuelles pertes en médicament. Pour un adulte, il est respectivement de 19 999 et 18 570 $ dans l'année 1 et les années subséquentes.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Hulio[MC] à Humira[MC] et certains biosimilaires de l'adalimumab (teneurs de 20 mg d'Amgevita[MC] et d'Hyrimoz[MC] pour les enfants de < 30 kg, puis celles de 40 mg d'Amgevita[MC], d'Hyrimoz[MC], d'Hadlima[MC] et d'Idacio[MC] pour les enfants de ≥ 30 kg et les adultes), sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant. Le fabricant estime que pour l'adulte et l'enfant, le coût de traitement annuel par Hulio[MC] est [redacted] à celui des autres biosimilaires. Comparativement à Humira[MC], il est [redacted] de [redacted] et [redacted] $, respectivement pour l'année 1 et les années subséquentes pour l'adulte et de [redacted] $ pour l'enfant de ≥ 30 kg.

Bien que l'INESSS convienne d'une efficacité et d'une innocuité non différentielles entre Hulio[MC] et Humira[MC] et, par extension, avec les autres biosimilaires d'adalimumab, il juge que l'efficience de ces derniers ne peut être déterminée dans le contexte clinique actuel du traitement de l'uvéite. En effet, le produit de référence (Humira[MC]) n'a pas fait l'objet d'une évaluation de son efficience par l'Institut pour

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

le traitement de l'uvéite non infectieuse et actuellement, l'adalimumab est considéré comme le standard actuel de soins. Bien qu'il ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour cette indication, plusieurs patients le reçoivent par la mesure du patient d'exception. En d'autres termes, les résultats d'une étude pharmacoéconomique évaluant l'efficience de l'adalimumab par rapport au placebo ou à d'autres traitements utilisés au Québec avant l'arrivée de l'adalimumab ne sont pas adaptés au contexte québécois actuel. Toutefois, selon l'INESSS, une analyse exploratoire de minimisation des coûts d'Hulio^MC^ comparativement aux autres biosimilaires de l'adalimumab et à Humira^MC^ peut être justifiée, notamment chez les enfants, puisque la transition vers les biosimilaires n'est pas obligatoire pour eux. Il est à noter que, depuis le 13 avril 2022, le transfert des patients recevant les produits biologiques de référence vers les biosimilaires est obligatoire, sauf exception (RAMQ, 2021) et conséquemment, le médicament biologique d'origine (Humira^MC^) a été exclu de l'analyse principale.

Résultat de l'analyse exploratoire de minimisation des coûts comparant Hulio^MC^ aux autres biosimilaires de l'adalimumab et à Humira^MC^ pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement annuel[a]** (Année 1 et années subséquentes)	**ΔCoût annuel**
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Hulio^MC^		
Adulte	14 002 et 13 011 $	s. o.
Enfant ≥ 30 kg	13 011 $[b]	
Enfant de 10 à < 30 kg	6 645 $[b]	
Autres biosimilaires d'adalimumab[c]		
Adulte	14 002 et 13 011 $	0 $
Enfant ≥ 30 kg	13 011 $[b]	0 $
Enfant de 10 à < 30 kg	6 645 $[b]	0 $
SCÉNARIO INFÉRIEUR		
Humira^MC^		
Enfant ≥ 30 kg	19 328 $[b,d]	-6 317 $
Enfant de 10 à < 30 kg		-12 683 $

ΔCoût : Différence de coût; s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b En cas d'administration de 1 dose de charge, ce coût dans la 1re année est de 7 147 et 14 002 $ respectivement pour les enfants de < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg. Avec Humira^MC^, il est de 20 805 $.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada^MC^, Hadlima^MC^, Amgevita^MC^, Hyrimoz^MC^, Idacio^MC^, Simlandi^MC^ et Yuflyma^MC^. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

d Ce coût inclut les pertes en médicaments.

Il en ressort que le coût de traitement annuel par Hulio^MC^ est identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab. Il est d'environ 3 et 1,5 fois inférieur à celui d'Humira^MC^, pour les enfants de 10 à < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg, respectivement. Toutefois, il convient de rappeler que l'efficience d'Hulio^MC^ par rapport au placebo ou aux meilleurs soins de soutien n'a pas pu être évaluée.

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

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

Par ailleurs, les cliniciens disent être préoccupés par le fait que seulement 3 biosimilaires de l'adalimumab sont présentement à l'étude pour le traitement de l'uvéite. Advenant l'inscription de ces 3 biosimilaires, ils craignent devoir changer de biosimilaire les patients qui reçoivent actuellement une autre marque de commerce par la mesure du patient d'exception.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes à Hulio[MC] pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement par l'adalimumab pour l'uvéite non infectieuse (sur 3 ans) 2 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	[redacted], [redacted] et [redacted][a] [redacted], [redacted] et [redacted][a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Hulio[MC] ou biosimilaires d'adalimumab (sur 3 ans)[b] 2 à 17 ans ≥ 18 ans	[redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	100, 100 et 100 % (12 %[c]) 100, 100 et 100 %
Provenance de ses parts de marché	Biosimilaires d'adalimumab	Biosimilaires d'adalimumab (Biosimilaires d'adalimumab et Humira[MC])[d]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût par ordonnance Adulte et Enfant ≥ 30 kg Enfant de 10 à < 30 kg	[redacted] $[e] [redacted] $[e]	s. o.
Coût moyen annuel du traitement à l'adalimumab, par patient Adulte Enfant ≥ 30 kg[f] Enfant de 10 à < 30 kg	s. o. s. o. s. o.	13 506 $ 13 011 $[g] 6 645 $[g]

s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de la RAMQ sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite non infectieuse par la mesure du patient d'exception en 2021.

b Les parts de marché sont celles des biosimilaires à l'étude, inscrits sur la *Liste des médicaments*. Il est supposé que le marché serait réparti entre ces derniers de façon plus ou moins équitable.

c Cette proportion est estimée à partir des données de la RAMQ relatives à la part des biosimilaires de l'adalimumab chez les enfants pour le traitement de l'uvéite non infectieuse, par la mesure du patient d'exception en 2021. Cette proportion est appelée à croître avec le temps.

d L'utilisation d'Humira[MC] peut être maintenue chez des enfants qui l'utilisent déjà.

e Ce coût considère un format de 2 seringues ou stylos par ordonnance.

f Il est supposé une proportion d'environ 68 % d'enfants de ≥ 30kg.

g Ce coût est de 19 328 $ avec Humira[MC].

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ est [redacted] à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Hulio[MC].

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant représente de façon acceptable l'impact budgétaire attendu, à la lumière des hypothèses formulées à l'égard de l'utilisation relative d'Hulio[MC], des autres biosimilaires d'adalimumab et des parts de marché attendues. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées, puisque celles-ci sous-estiment le nombre de patients attendu. Bien que l'approche soit adéquate, des données médico-administratives sont disponibles, ce qui permet d'estimer

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

le nombre de patients et l'impact budgétaire plus précisément. L'utilisation de données de vie réelle a été préconisée.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement d'Hulio[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	1 636 721 $	1 687 147 $	1 723 100 $	5 046 967 $
Nombre de personnes	131	135	138	404
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,d]	0 $	0 $	0 $	0 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		-71 097 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les coûts actuellement couverts par la RAMQ sont considérés dans l'analyse principale.
e Cette estimation est réalisée en tenant compte du maintien d'Humira[MC] chez les enfants qui l'utilisaient déjà, ainsi que de l'administration de 1 dose de charge selon la monographie du produit. Il est présumé une part de marché des biosimilaires de 12 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Hulio[MC] sur la *Liste des médicaments* si l'on tient compte des coûts couverts par la RAMQ pour l'utilisation de l'adalimumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en excluant cette mesure, des coûts de 427 977 et 4,9 M$, respectivement pour les enfants et les adultes, pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 404 patients (dont 39 enfants) seraient traités au cours de ces années.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Les options thérapeutiques pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin d'options de traitement, particulièrement de médicaments efficaces et bien tolérés.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse inactive, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement. Lors d'analyses exploratoires sur les composantes individuelles du critère composé, la différence entre l'adalimumab et le placebo serait statistiquement significative seulement concernant la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée.

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

- Chez les enfants ayant une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 150 semaines chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active ou inactive indiquent que les bénéfices observés avec l'adalimumab à plus court terme se maintiennent au fil du temps.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé lors de l'usage de l'adalimumab dans d'autres pathologies.
- Selon les experts, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'uvéite, autant chez l'enfant que chez l'adulte.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti d'une seringue ou d'un stylo de 40 mg d'Hulio^MC^ est de 471,27 $. Celui d'une seringue de 20 mg est de 235,64 $. Pour l'adulte, son coût d'acquisition annuel est de 13 196 et 12 253 $, respectivement, dans l'année 1 et les années subséquentes. Il est de 6 126 et 12 253 $, respectivement, pour les enfants de 10 à < 30 kg et de ≥ 30 kg.
- Le prix d'Hulio^MC^ est identique à celui de ses principaux comparateurs, à teneur égale.
- En l'absence d'une évaluation pharmacoéconomique permettant d'évaluer l'efficience d'Hulio^MC^, celle-ci ne peut être déterminée pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

Fardeau budgétaire

- Advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hulio^MC^ pour le traitement de l'uvéite, un impact budgétaire nul est attendu considérant les coûts que rembourse déjà la RAMQ par la mesure du patient d'exception.

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 Hulio^MC^ sur les listes des médicaments pour le traitement de l'uvéite.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que chez les adultes atteints d'une uvéite active ou inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire, ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les bénéfices observés à court terme chez les adultes ayant une uvéite active ou inactive se maintiennent jusqu'à 150 semaines.
- Chez les enfants atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.

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

- Selon les membres, l'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs.
- Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, Hulio[MC] est d'un prix identique.
- En l'absence de données, l'efficience d'Hulio[MC] ne peut être déterminée pour cette indication, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hulio[MC] sur la *Liste des médicaments,* considérant la transition aux médicaments biosimilaires et les coûts que rembourse déjà la RAMQ par la mesure du patient d'exception.
- Les membres sont d'avis que l'indication de paiement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite doit exiger l'usage préalable d'un immunosuppresseur, afin d'assurer un usage optimal des ressources.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Hulio[MC] a fait l'objet d'une négociation confidentielle pour de multiples indications. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.
- À titre informatif, d'autres biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita[MC] et Hyrimoz[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et coll.** 2019 American College or Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(6):703-16.
- **Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, coll**. Adalimumab in patients with active non-infectious uveitis. N Engl J Med 2016;375(10):932-43.
- **Joltikov KA et Lobo-Chan AM.** Epidemiology and risk factors in non-infectious uveitis: a systematic review. Front Med (Lausanne) 2021;8:695904. doi:10.3389/fmed.2021.695904.
- **Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et coll**. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388(10050):1183-92. doi:10.1016/S0140-6736(16)31339-3.
- **Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et coll**. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2017;376(17):1637-46.
- **Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, et coll**. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. Acta Ophtalmol 2021;99(2)e160-e163. doi:10.1111/aos.14535.
- **Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E et coll.** Long-term safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. Ophthalmology 2021;128(6):899-909.

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

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (octobre 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**															
Marque de commerce	**Humira[MC]**	**Abrilada[MC]**		**Amgevita[MC]**		**Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC]**		**Hulio[MC]**		**Hyrimoz[MC]**		**Idacio[MC]**		**Simlandi[MC]**		**Yuflyma[MC]**	
Fabricant	AbbVie	Pfizer		Amgen		Organon		BGP		Sandoz		Fresenius		Jamp		Celltrion	
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		100 mg/ml		100 mg/ml	
Formats disponibles																	
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie	Stylo (PushTouch[MC])	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate[MC])	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready[MC])	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
80 mg (0,8 ml)															✓			
40 mg (0,4 ml)															✓	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓		✓				✓		✓							
Formulation[a]																	
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate	
Indications de paiement évaluées																	
	APso, CU, HS*, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]																	
	Non	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non		Non		Non	

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	s. o	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		235,64 $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; HS : Hidradénite suppurée; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 septembre 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Médicaments présentement à l'étude.

*a été évalué en octobre 2016 et avait fait l'objet d'un avis de refus valeur thérapeutique.

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

HYRIMOZ[MC]

Uvéite

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Hyrimoz
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Sandoz
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneurs : 50 mg/ml (0,8ml et 0,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes d'uvéite non infectieuse qui ont fait l'essai d'un corticostéroïde et d'un immunosuppresseur pour une durée appropriée, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

  L'autorisation initiale est donnée pour une durée maximale de 6 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique. Les autorisations subséquentes sont données pour une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hyrimoz[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Hyrimoz[MC], tout comme son produit de référence Humira[MC], est notamment indiqué :

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

- pour le traitement de « l'uvéite non infectieuse (uvéite intermédiaire, uvéite postérieure et panuvéite) chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à une corticothérapie ou comme traitement d'épargne des corticostéroïdes chez les patients corticodépendants », et
- pour le traitement de « l'uvéite antérieure non infectieuse chronique chez les enfants âgés de 2 ans et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique ainsi que chez ceux pour lesquels un traitement classique est inapproprié ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de l'adalimumab par l'INESSS pour cette indication. À titre informatif, d'autres biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita[MC] et Hulio[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'incidence et la prévalence de l'uvéite varient selon les régions. Aux États-Unis, la prévalence de l'uvéite non infectieuse serait estimée à environ 121 par 100 000 habitants (Joltikov 2021). Chez l'enfant plus spécifiquement, des données finlandaises indiquent que l'incidence chez ceux de moins de 16 ans serait de 14 par 100 000 personnes-années (Siiskonen 2021). En pédiatrie, 87 % des uvéites seraient non infectieuses et, dans 61 % des cas, l'uvéite est associée à de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI).

L'uvéite est une maladie oculaire qui atteint l'uvée, la couche intermédiaire de l'œil comprenant la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Les causes sont nombreuses et variées, et peuvent être notamment infectieuses, auto-immunes ou inflammatoires. Lorsqu'aucune cause n'est décelée, elle est considérée comme idiopathique. L'uvéite peut être caractérisée entre autres selon son mode évolutif, son étiologie, ses complications ou sa localisation anatomique. Selon sa localisation, l'uvéite peut être antérieure, intermédiaire ou postérieure, ou bien qualifiée de panuvéite.

L'uvéite touche principalement les femmes âgées de 20 à 50 ans. Le tabagisme et une carence en vitamine D seraient des facteurs de risques d'uvéite non infectieuse (Joltikov 2021). Les symptômes de la maladie incluent la vision floue ou diminuée, l'apparition de corps flottants, la douleur et la rougeur oculaire ainsi que la photosensibilité. Lorsque la maladie n'est pas contrôlée, elle peut conduire à diverses complications telles que la cataracte, le glaucome, l'œdème maculaire, le décollement de la rétine, les lésions du nerf optique ainsi que la perte permanente de la vision, y compris la cécité.

Par ailleurs, l'uvéite est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente chez les enfants atteints d'AJI. En effet, l'uvéite antérieure chronique se développe chez 10 à 20 % des enfants atteints d'AJI et est le plus souvent asymptomatique. Cependant, lorsque celle-ci n'est pas contrôlée, elle peut conduire à diverses complications, dont la perte de vision (Angeles-Han 2019).

Le but du traitement est de diminuer l'inflammation et d'éviter les complications qui peuvent aller jusqu'à la cécité. Le choix de traitement de l'uvéite non infectieuse tient compte entre autres de son emplacement, de sa gravité et de la cause sous-jacente le cas échéant, telle une maladie auto-immune.

Le traitement de l'uvéite non infectieuse peut comprendre notamment des injections périoculaires ou intraoculaires de corticostéroïdes. Lorsque ceux-ci ne sont pas indiqués ou qu'ils sont inefficaces, des

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

corticostéroïdes systémiques sont habituellement utilisés, notamment la prednisone sous forme orale. De plus, certains immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, la cyclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou le tacrolimus peuvent être envisagés selon la présence d'une maladie sous-jacente et la nature de celle-ci. En pédiatrie, le méthotrexate est d'ailleurs un médicament qui peut être utilisé pour le traitement de l'AJI ainsi que de l'uvéite associée à celle-ci. Toutefois, les immunosuppresseurs peuvent entraîner des effets indésirables sérieux et ils ne sont pas homologués pour le traitement de l'uvéite au Canada. Des agents biologiques peuvent également être considérés, notamment en cas d'inefficacité de ces traitements ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ces derniers. L'adalimumab est actuellement le seul agent biologique homologué par Santé Canada pour cette indication. Il ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, néanmoins, certains patients peuvent y avoir accès par la mesure du patient d'exception.

Besoin de santé

Les options médicamenteuses pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Il existe un besoin de nouvelles thérapies efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les patients qui ont présenté une réponse inadéquate aux corticostéroïdes oraux ainsi que pour ceux qui n'ont pas répondu aux immunosuppresseurs.

Analyse des données

Les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Humira[MC]). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires de l'INESSS, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Hyrimoz[MC] est similaire sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études VISUAL I (Jaffe 2016), VISUAL II (Nguyen 2016), VISUAL III (Suhler 2020) et SYCAMORE (Ramanan 2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>VISUAL I</u>

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite active non infectieuse. Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, ou bien de panuvéite. Leur maladie devait être active à la visite initiale, ce qui était défini par la présence d'au moins 1 des éléments suivants dans au moins 1 œil, malgré 2 semaines ou plus de prednisone orale à la dose de 10 à 60 mg ou l'équivalent :

- au moins 1 lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne;
- un grade cellulaire de la chambre antérieure d'au moins 2+ selon les critères *Standardization of Uveitis Nomenclature criteria* (SUN);
- un grade d'opacité du vitré d'au moins 2+ selon les critères du *National Eye Institute* (NEI) adapté par SUN.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit l'adalimumab 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1, soit un placebo. De plus, ils ont reçu 60 mg de

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

prednisone par jour de façon concomitante. La dose de prednisone a été diminuée de façon standardisée jusqu'à l'arrêt complet à la semaine 15. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des 4 éléments suivants :

- de nouvelles lésions inflammatoires,
- l'augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure après la semaine 6 ou un grade cellulaire qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré après la semaine 6 ou un grade qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6;
- une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de 15 lettres ou plus.

La durée maximale de l'étude est déterminée par la 1re des 2 situations suivantes : l'atteinte de la semaine 80 ou l'atteinte de 138 événements d'échec du traitement. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISUAL I (Jaffe 2016)

Paramètre d'évaluation	**Adalimumab[a] (n = 110)**	**Placebo (n = 107)**	**RRI (IC95 %); Valeur p**
Temps médian écoulé avant l'échec du traitement[b] (semaines)	24	13	0,50[a] (0,36 à 0,70) p < 0,001
Nouvelles lésions inflammatoires	nd	nd	0,38[a] (0,21 à 0,69) p = 0,001[c]
Grade cellulaire de la chambre antérieure[d]	nd	nd	0,51[a] (0,30 à 0,86) p = 0,01[c]
Grade d'opacité du vitré[e]	nd	nd	0,32[a] (0,18 à 0,58) p < 0,001[c]
Diminution de la MAVC[f]	nd	nd	0,56[a] (0,32 à 0,98) p = 0,04[c]

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

a L'adalimumab était administré à la dose de 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.

b Critère composé défini par la présence de l'un des 4 éléments suivants : de nouvelles lésions inflammatoires, une augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure ou du grade d'opacité du vitré après la semaine 6 (ou un grade qui n'a pas diminué d'au moins 0,5+ à la semaine 6) ou bien une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

c la valeur p est exploratoire.

d Le grade cellulaire de la chambre antérieure varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique plus de cellules visibles dans la chambre antérieure et une plus grande gravité de l'uvéite.

e Le grade d'opacité du vitré varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique une plus grande gravité de l'uvéite.

f MAVC selon l'échelle ETDRS exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique adéquate.
- Les patients sont bien répartis entre les groupes, malgré quelques différences numériques.
- Le critère composé et ses composantes individuelles sont appropriés pour définir l'échec du traitement. L'apparition d'un œdème maculaire aurait toutefois pu être ajoutée aux éléments de ce critère composé.

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

- Parmi les patients répartis de façon aléatoire, 86 % ont suivi l'étude jusqu'à sa fin, ce qui est adéquat.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. À l'inclusion, 33 % des patients du groupe adalimumab et 42 % de ceux du groupe placebo étaient atteints d'uvéite idiopathique. Environ 45 % des sujets avaient une panuvéite, 34 % une uvéite postérieure et 22 % une uvéite intermédiaire. Les 2 yeux étaient affectés chez plus de 90 % des patients et environ 45 % avaient eu 2 poussées dans les 12 derniers mois, alors que 37 % en avaient eu 3 ou plus. Les immunosuppresseurs le plus fréquemment utilisés de façon concomitante étaient le mycophenolate mofetil (12 %) et le méthotrexate (10 %).
- La population incluse est hétérogène, mais elle est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'usage du placebo comme comparateur est acceptable, puisque les patients chez qui le traitement échouait pouvaient ensuite entrer dans l'étude de prolongation et recevoir l'adalimumab.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement, échec défini par l'un des 4 éléments du critère composé, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée. Ces résultats sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, les bénéfices semblent s'observer sur tous les éléments définissant l'échec du traitement lorsqu'ils sont analysés de façon individuelle, bien qu'il s'agisse d'analyses exploratoires.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, étaient les réactions au site d'injection (44,9 et 15,8 patients-année) ainsi que les réactions allergiques (22,4 et 13,6 patients-année). L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement était de 20,8 et 11,3 par 100 patients-année dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, alors que celle des effets indésirables sérieux possiblement liés au traitement était de 9,6 et 6,8 par 100 patients-année. Le profil d'innocuité est acceptable et correspond à celui observé avec l'adalimumab pour le traitement d'autres pathologies.

<u>VISUAL II</u>

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite inactive non infectieuse. Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, ou de panuvéite contrôlée par de la prednisone à la dose de 10 à 35 mg par jour. De plus, ils devaient avoir eu au moins 1 poussée de la maladie documentée dans les 18 mois précédant l'inclusion et celle-ci devait avoir eu lieu au maximum 28 jours après diminution de la dose de corticostéroïdes oraux. À la visite initiale, l'uvéite devait être inactive depuis au moins 28 jours, l'uvéite inactive étant définie par 3 éléments dans les 2 yeux, soit l'absence de lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne, un grade cellulaire de la chambre antérieure de 0,5+ ou moins selon les critères de SUN et un grade d'opacité du vitré de 0,5+ ou moins selon les critères du NEI adaptés par le SUN. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit de l'adalimumab 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1, soit un placebo. À partir de la

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

semaine 2, tous les patients devaient diminuer progressivement la prednisone de façon standardisée jusqu'à l'arrêt complet à la semaine 19.

Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des 4 éléments suivants à partir de la semaine 2 :

- de nouvelles lésions actives inflammatoires;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure;
- l'augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré;
- une diminution de la MAVC de 15 lettres ou plus.

La durée maximale de l'étude est déterminée par la 1re des 2 situations suivantes : l'atteinte de la semaine 80 ou l'atteinte de 106 événements d'échec du traitement. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISUAL II (Nguyen 2016)

Paramètre d'évaluation	Adalimumab[a] (n = 115)	Placebo (n = 111)	RRI (IC95 %); Valeur p
Temps médian écoulé avant l'échec du traitement[b] (mois)	Non atteint[c]	8,3	0,57 (0,39 à 0,84) p = 0,004
Nouvelles lésions inflammatoires	nd	nd	0,55 (0,26 à 1,15) p = 0,105[d]
Grade cellulaire de la chambre antérieure[e]	nd	nd	0,70 (0,42 à 1,18) p = 0,180[d]
Grade d'opacité du vitré[f]	nd	nd	0,79 (0,34 à 1,81) p = 0,589[d]
Diminution de la MAVC[g]	nd	nd	0,33 (0,16 à 0,70) p = 0,002[d]

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

a L'adalimumab était administré à la dose de 80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1.

b Critère composé défini par la présence, dans au moins 1 œil, d'au moins 1 des 4 éléments suivants à partir de la semaine 2 : de nouvelles lésions inflammatoires, une augmentation de 2 niveaux du grade cellulaire de la chambre antérieure, une augmentation de 2 niveaux du grade d'opacité du vitré ou une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 15 lettres selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

c Le temps médian écoulé avant l'échec du traitement n'est pas connu pour le groupe adalimumab, car il n'a pas été atteint.

d La valeur p est exploratoire.

e Le grade cellulaire de la chambre antérieure varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique plus de cellules visibles dans la chambre antérieure et une plus grande gravité de l'uvéite.

f Le grade d'opacité du vitré varie de 0 à 4+ sur une échelle où un score plus élevé indique une plus grande gravité de l'uvéite.

g MAVC selon l'échelle ETDRS exprimée en logarithme de l'angle minimal de résolution (logMAR).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne et externe de cette étude sont globalement les mêmes que ceux détaillés pour l'étude VISUAL I. Dans cette étude, les caractéristiques de base étaient les suivantes : 25 % des patients du groupe adalimumab et 36 % de ceux du groupe placebo étaient atteints d'uvéite idiopathique. La panuvéite était le type d'atteinte le plus fréquent et représentait 50 et 41 % des patients des groupes adalimumab et placebo, respectivement. Les 2 yeux étaient affectés chez 94 % ou plus des patients et environ 37 % avaient eu 2 poussées dans les 12 derniers mois, alors qu'approximativement 22 % en avaient eu 3 ou plus. Les immunosuppresseurs utilisés de façon

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

concomitante les plus fréquents étaient le mycophenolate mofetil et le méthotrexate, employés chacun par environ 15 % des patients.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement, échec défini par l'un des 4 éléments du critère composé, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée. L'ampleur des bénéfices est considérée comme cliniquement significative. Lorsque les différentes composantes du critère composé sont analysées de façon individuelle, un bénéfice en faveur de l'adalimumab semble se dégager pour la diminution de la MAVC seulement. Ces analyses sont toutefois exploratoires.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes adalimumab et placebo étaient les réactions au site d'injection (38,1 et 22,6 patients-année) et les réactions allergiques (5,3 et 11,3 patients-année). L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement était de 11,6 et 9,9 par 100 patients-année dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement, alors que celle des effets indésirables sérieux était de 13,8 et 14,1 patients-année, respectivement. Le profil d'innocuité de l'adalimumab correspond à ce qui était attendu et est considéré comme acceptable.

<u>VISUAL III</u>
Il s'agit d'une étude qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'adalimumab chez des adultes atteints d'uvéite qui ont participé aux essais VISUAL I et II. Les patients inclus pouvaient avoir une uvéite active ou inactive à l'entrée dans l'étude de prolongation. Les 364 patients participants ont reçu de l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 362 semaines. Les données ont été analysées jusqu'à 150 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est la quiescence, définie par l'absence de nouvelle lésion active inflammatoire choriorétinienne ou vasculaire rétinienne, un grade cellulaire de la chambre antérieure de 0,5+ ou moins dans les 2 yeux et un grade d'opacité du vitré de 0,5+ ou moins dans les 2 yeux. Les principaux résultats, portant sur la population en intention de traiter, à la semaine 150 sont les suivants :

- 85 % des patients avaient une quiescence, soit 80 % de ceux qui avaient une uvéite active à l'inclusion et 96 % de ceux qui avaient une uvéite inactive.
- La quiescence sans corticostéroïdes a été atteinte par 54 % des patients qui avaient une uvéite active à l'inclusion et 89 % de ceux qui avaient une uvéite inactive.
- La dose moyenne de corticostéroïde systémique utilisée par les patients est passée de 9,4 mg à la semaine 0 à 1,5 mg.

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

- Cette étude de prolongation est de qualité méthodologique acceptable et présente les limites inhérentes et attendues de son devis.
- Les données portent sur les patients qui ont participé aux études VISUAL I et II, peu importait s'ils avaient une uvéite active ou inactive à leur inclusion dans l'étude de prolongation, ce qui est convenable.
- La durée de l'étude est suffisamment longue et le nombre de patients inclus est adéquat.
- Les paramètres évalués sont d'intérêt. L'atteinte d'une quiescence et la réduction de l'usage de corticostéroïdes font partie des objectifs de traitement.

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

- Seule 1 analyse statistique descriptive est présente, ce qui pouvait être attendu considérant qu'il s'agit d'une étude de prolongation sans groupe comparateur.
- Au total, 44 % des patients inclus ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme acceptable dans le contexte de cette étude à long terme portant sur l'usage de l'adalimumab.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. Ils étaient atteints d'une uvéite depuis en moyenne 62 mois et le tiers des patients avaient une uvéite idiopathique. Environ la moitié avait une panuvéite et 28 % une uvéite intermédiaire. À l'inclusion, 32 % recevaient des immunosuppresseurs et 41 % des corticostéroïdes, dont 34 % sous forme orale.
- La population incluse est hétérogène, mais elle est représentative de celle qui recevrait de l'adalimumab à long terme en pratique clinique au Québec.
- L'absence du groupe comparateur placebo, présent dans les études VISUAL, est acceptable dans le contexte de cette étude de prolongation à long terme.

Les résultats indiquent que l'adalimumab permettrait de maintenir une quiescence ainsi qu'une quiescence sans corticostéroïdes à long terme. De plus, ce traitement permet de diminuer l'usage des corticostéroïdes à long terme.

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents qui sont au moins considérés comme possiblement liés au traitement sont notamment la nasopharyngite (8,7 %), les sinusites (8,3 %), les infections urinaires (5,7 %), l'arthralgie (5,2 %) et la fatigue (3,8 %). Un effet indésirable sérieux considéré comme au moins possiblement lié au traitement a été observé chez 6,8 % des patients et 18 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Le profil d'innocuité à long terme de l'adalimumab correspond à ce qui était attendu avec ce médicament et est considéré comme acceptable.

<u>Étude SYCAMORE</u>

Il s'agit d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'adalimumab chez des enfants âgés de 2 ans ou plus atteints d'uvéite. Pour être inclus, les patients devaient avoir une uvéite antérieure active associée à l'AJI et recevoir 1 dose hebdomadaire stable de méthotrexate de 10 à 20 mg/m^2 (maximum 25 mg) depuis au moins 12 semaines. L'uvéite active était définie par un grade cellulaire de la chambre antérieure d'au moins 1+ selon les critères SUN, et ce, à au moins 2 reprises durant les 12 semaines avant l'inclusion, malgré l'usage de méthotrexate et d'un glucocorticoïde topique ou systémique. Les patients étaient répartis pour recevoir toutes les 2 semaines, selon un ratio 2:1, l'adalimumab à la dose de 20 mg pour les patients de moins de 30 kg ou de 40 mg pour ceux de 30 kg ou plus, ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé du temps écoulé avant l'échec du traitement dans au moins 1 œil, échec défini par la présence d'au moins 1 des éléments suivants : l'utilisation de médicaments non autorisés, l'arrêt du traitement à l'étude de façon intermittente ou continue pour une période cumulative de plus de 4 semaines, l'aggravation d'une condition oculaire coexistante à l'inclusion 3 mois après le début de l'étude, ou 1 des éléments suivants en lien avec le grade cellulaire de la chambre antérieure :

- une augmentation d'au moins 2 grades lors de 2 visites consécutives;
- aucun changement lors de 2 mesures consécutives chez les patients qui avaient un grade 3 ou plus à l'inclusion;

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

- une diminution d'un grade ou aucun changement par rapport à la valeur initiale, ainsi que le développement d'une autre condition oculaire coexistante et soutenue sur une période de 2 visites consécutives;
- un grade 1 ou 2 à l'inclusion, toujours présent 6 mois après le début de l'étude, lors de 2 visites consécutives.

Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

- Le rapport des risques instantanés (RRI) du temps écoulé avant l'échec du traitement à l'adalimumab par rapport au placebo est de 0,25 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] :0,12 à 0,49); p < 0,0001).
- Le traitement a échoué chez 27 % des patients recevant l'adalimumab, comparativement à 60 % des patients recevant le placebo (risque relatif : 0,40 [IC95 % = 0,22 à 0,73]; p = 0,002).
- Parmi les patients qui recevaient des corticostéroïdes topiques à l'inclusion, 47 % de ceux du groupe adalimumab et 16 % de ceux du groupe placebo les ont cessés (RRI : 3,58 [IC95 % : 1,24 à 10,32], p = 0,02).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique adéquate.
- Le nombre de patients inclus est faible, mais acceptable dans le contexte de cette condition pédiatrique peu fréquente. Les patients étaient relativement bien répartis entre les groupes.
- La durée de l'étude est suffisamment longue, bien qu'elle fût arrêtée de façon prématurée après la 2e analyse intermédiaire en raison des effets bénéfiques du traitement actif.
- Le critère composé et ses composantes individuelles sont considérés comme appropriés pour définir l'échec du traitement.
- Dans les groupes adalimumab et placebo respectivement, 15 et 23 % des patients ont abandonné le traitement à l'étude, ce qui est considéré comme acceptable.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont relativement bien détaillées. Les enfants avaient en moyenne 9 ans et étaient atteints d'AJI depuis environ 5 ans. À l'inclusion, environ les 2/3 avaient un grade cellulaire de la chambre antérieure de 1+ et le quart avait un grade de 2+.
- La population incluse est représentative de celle atteinte d'uvéite associée à de l'AJI et qui recevrait de l'adalimumab en pratique clinique au Québec.
- L'usage du placebo comme comparateur est acceptable, puisque les patients recevaient déjà du méthotrexate et un corticostéroïde topique ou systémique.

Les résultats démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement défini par l'un des éléments du critère composé. Ces bénéfices sont considérés comme cliniquement significatifs. De plus, parmi les patients qui recevaient des corticostéroïdes topiques à l'inclusion, la proportion de ceux les ayant cessés est plus élevée dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo. Bien qu'il s'agisse de résultats exploratoires, ces résultats sont pertinents, puisque l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif de traitement en pratique clinique.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'adalimumab comparativement au placebo étaient notamment les diarrhées (13 % contre 3 %), les vomissements (30 %

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

contre 17 %), les réactions au site d'injection (12 % contre 0 %), la pyrexie (20 % contre 7 %), les infections virales (22 % contre 3 %), les maux de tête (20 % contre 13 %) et la toux (37 % contre 10 %). Pour ce qui est des effets indésirables sérieux, ils ont été rapportés par 22 % des patients du groupe adalimumab et 7 % des patients du groupe placebo. Dans chacun des groupes, 1 seul patient a abandonné en raison des effets indésirables. Le profil d'innocuité de l'adalimumab chez cette population est jugé acceptable.

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés ci-dessous dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés au cours des présents travaux.

Les cliniciens mentionnent que l'adalimumab est un traitement de choix pour l'uvéite. Ils prescrivent ce médicament surtout aux patients qui ont une uvéite plus grave, qui ne sont pas de bons candidats aux traitements locaux, tels les patients avec une atteinte bilatérale et ceux qui reçoivent des corticostéroïdes oraux dont le sevrage n'est pas possible. Ils précisent que l'utilisation à long terme des corticostéroïdes peut entraîner de nombreux effets indésirables, notamment en pédiatrie, où ils peuvent occasionner des retards de croissance. Par ailleurs, ils rapportent que l'usage d'un immunosuppresseur de façon préalable à l'utilisation de l'adalimumab ne devrait pas être requis, puisque les immunosuppresseurs ne sont pas homologués pour le traitement de l'uvéite, contrairement à l'adalimumab, et qu'ils peuvent causer des effets indésirables sérieux à long terme. De plus, l'uvéite est une maladie hétérogène dont les causes sont variées. Ainsi, l'usage d'un immunosuppresseur peut être nécessaire dans certains cas selon la cause sous-jacente, mais dans d'autres cas, les immunosuppresseurs ne devraient pas être exigés avant de pouvoir avoir accès à l'adalimumab.

Les experts mentionnent également que les études pivots VISUAL I et II démontrent l'efficacité de l'adalimumab pour le traitement des adultes atteints d'uvéite active ou inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire, ou de panuvéite. Ils précisent que l'ampleur de l'effet obtenu avec l'adalimumab est plus importante dans VISUAL I par rapport à VISUAL II, ce qui était attendu puisque cette dernière incluait des patients ayant une uvéite inactive, donc une maladie déjà contrôlée, contrairement à VISUAL I où les patients avaient une uvéite active.

En pratique clinique, ils utilisent également l'adalimumab chez les enfants atteints d'uvéite sans qu'elle soit associée à de l'AJI et obtiennent une efficacité similaire. Selon leur expérience clinique, les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude SYCAMORE peuvent se transposer aux enfants atteints d'uvéite sans AJI et l'absence de données cliniques sur une population pédiatrique moins spécifique ne leur paraît pas problématique. Par conséquent, l'accès à l'adalimumab ne devrait pas se limiter aux enfants ayant de l'AJI, selon eux.

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

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Les options thérapeutiques pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin de traitements efficaces et bien tolérés.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement, et ce, de façon significative. Les bénéfices semblent présents sur tous les éléments définissant l'échec du traitement, soit l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires, l'augmentation du grade cellulaire de la chambre antérieure, l'augmentation du grade d'opacité du vitré et la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse inactive, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement. Des analyses exploratoires sur les composantes individuelles du critère composé indiquent que l'adalimumab serait plus efficace que le placebo pour la diminution de la MAVC seulement.
- Chez les enfants ayant une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique et recevant du méthotrexate, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement, et ce, de façon significative. Selon des résultats exploratoires, il semble également permettre de diminuer le recours aux corticostéroïdes topiques.
- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 150 semaines chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active ou inactive indiquent que les bénéfices observés avec l'adalimumab à plus court terme se maintiennent au fil du temps.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé lors de l'usage de l'adalimumab dans d'autres pathologies.
- Selon les experts, l'adalimumab représente un traitement efficace de choix chez les patients atteints d'uvéite, autant chez l'enfant que chez l'adulte.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'adalimumab est reconnue pour le traitement de l'uvéite.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que chez les adultes atteints d'une uvéite active non infectieuse postérieure ou intermédiaire, ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Chez les adultes atteints d'une uvéite inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les bénéfices observés à court terme chez les adultes ayant une uvéite active ou inactive se maintiennent jusqu'à 150 semaines.

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

- Chez les enfants atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Selon les membres, l'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à des corticostéroïdes et à des immunosuppresseurs.

JUSTESSE DU PRIX

Les tableaux suivants présentent le prix de vente garanti de Hyrimoz[MC] et de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez l'adulte et l'enfant.

Coûts d'acquisition de Hyrimoz[MC] (Adulte)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par année[c]
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Hyrimoz[MC]	80 mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[d]	80 mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Année 1 : 13 196 $ Années subséquentes : 12 253 $

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* de septembre 2022.

c Ce coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

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

Coûts d'acquisition de Hyrimoz[MC] et de ses comparateurs (Enfant)

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel[c]
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Hyrimoz[MC]	Enfant de 10 à < 30 kg : 20 mg toutes les 2 semaines Enfant ≥ 30 kg : 40 mg toutes les 2 semaines	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Enfant de 10 à < 30 kg : 6 126 $[d] Enfant ≥ 30 kg : 12 253 $[d]
COMPARATEURS			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Autres versions biosimilaires[e]	Enfant de 10 à < 30 kg : 20 mg toutes les 2 semaines Enfant ≥ 30 kg : 40 mg toutes les 2 semaines	471,27 $/seringue ou stylo de 40 mg 235,64 $/seringue de 20 mg	Enfant de 10 à < 30 kg : 6 126 $[d] Enfant ≥ 30 kg : 12 253 $[d]

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* de septembre 2022.

c Ce coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Chez des patients ≥ 6 ans, 1 dose de charge facultative (40 mg chez les < 30 kg et de 80 mg chez ceux de ≥ 30 kg) peut être administrée 1 semaine avant de commencer le traitement d'entretien. Dans ce cas, ce coût dans la 1re année est de 6 598 et 13 195 $, respectivement pour les enfants de < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg.

e Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC], Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

À titre informatif, depuis l'entrée en vigueur le 13 avril 2022 de la mesure de transition obligatoire vers les médicaments biosimilaires (RAMQ 2021, RAMQ 2022), Humira[MC] n'est plus remboursé pour les patients en cours de traitement, sauf dans les cas d'exception prévus au règlement, dont les personnes de moins de 18 ans. Pour un enfant, le coût d'acquisition annuel d'Humira[MC] est de 18 570 $ en considérant d'éventuelles pertes en médicament. Pour un adulte, il est respectivement de 19 999 et 18 570 $ dans l'année 1 et les années subséquentes.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Hyrimoz[MC] à Humira[MC] et certains immunosuppresseurs (le mycophenolate mofetil, l'azathioprine, le méthotrexate, le tacrolimus et la cyclosporine pour l'adulte, puis le méthotrexate pour l'enfant) pour le traitement de l'uvéite non infectieuse. Selon les données présentées par le fabricant, Hyrimoz[MC] est similaire à Humira[MC] en termes d'efficacité et de profil d'innocuité avec un coût annuel de traitement [redacted] d'environ [redacted] et [redacted] $ respectivement pour l'adulte et l'enfant. Comparativement aux immunosuppresseurs, les constats globaux semblent en faveur d'Hyrimoz[MC] avec un coût annuel de traitement [redacted] d'environ [redacted] à [redacted] $, pour les adultes. Pour les enfants, lorsqu'utilisé en association avec méthotrexate par rapport à ce dernier seul, son coût est [redacted] d'environ [redacted] $

Selon l'INESSS, les meilleurs comparateurs d'Hyrimoz[MC] sont les biosimilaires d'adalimumab et Humira[MC], le cas échéant. Bien qu'il convienne d'une efficacité et d'une innocuité non différentielles entre ces derniers, il juge que leur efficience ne peut être déterminée dans le contexte clinique actuel du traitement

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

de l'uvéite. En effet, le produit de référence (Humira[MC]) n'a pas fait l'objet d'une évaluation de son efficience par l'Institut pour le traitement de l'uvéite non infectieuse et actuellement, l'adalimumab est considéré comme le standard actuel de soins. Bien qu'il ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour cette indication, plusieurs patients le reçoivent par la mesure du patient d'exception. En d'autres termes, les résultats d'une étude pharmacoéconomique évaluant l'efficience de l'adalimumab par rapport au placebo ou à d'autres traitements utilisés au Québec avant l'arrivée de l'adalimumab ne sont pas adaptés au contexte québécois actuel. Toutefois, selon l'INESSS, une analyse exploratoire de minimisation des coûts d'Hyrimoz[MC] comparativement aux autres biosimilaires de l'adalimumab et à Humira[MC] peut être justifiée, notamment chez les enfants, puisque la transition vers les biosimilaires n'est pas obligatoire pour eux. Il est à noter que, depuis le 13 avril 2022, le transfert des patients recevant les produits biologiques de référence vers les biosimilaires est obligatoire, sauf exception (RAMQ, 2021) et, conséquemment, le médicament biologique d'origine (Humira[MC]) a été exclu de l'analyse principale.

Résultat de l'analyse exploratoire de minimisation des coûts comparant Hyrimoz[MC] aux autres biosimilaires de l'adalimumab et à Humira[MC] pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement annuel[a]** (Année 1 et années subséquentes)	**ΔCoût annuel**
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Hyrimoz[MC] Adulte Enfant ≥ 30 kg Enfant de 10 à < 30 kg	 14 002 et 13 011 $ 13 011 $[b] 6 645 $[b]	s. o.
Autres biosimilaires d'adalimumab[c] Adulte Enfant ≥ 30 kg Enfant de 10 à < 30 kg	 14 002 et 13 011 $ 13 011 $[b] 6 645 $[b]	 0 $ 0 $ 0 $
SCÉNARIO INFÉRIEUR		
Humira[MC] Enfant ≥ 30 kg Enfant de 10 à < 30 kg	 19 328 $[b,d]	 -6 317 $ -12 683 $

ΔCoût : Différence de coût; s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b En cas d'administration de 1 dose de charge, ce coût dans la 1re année est de 7 147 et 14 002 $ respectivement pour les enfants de < 30kg et ceux de ≥ 30 kg. Avec Humira[MC], il est de 20 805 $.

c Les autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur la *Liste des médicaments* sont : Abrilada[MC], Hadlima[MC], Amgevita[MC], Hulio[MC], Idacio[MC], Simlandi[MC] et Yuflyma[MC]. Ils n'ont toutefois pas tous l'indication pour le traitement de l'uvéite non infectieuse.

d Ce coût inclut les pertes en médicaments.

Il en ressort que le coût de traitement annuel par Hyrimoz[MC] est identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab. Il est d'environ 3 et 1,5 fois inférieur à celui d'Humira[MC], pour les enfants de 10 à < 30 kg et ceux de ≥ 30 kg, respectivement. Toutefois, il convient de rappeler que l'efficience d'Hyrimoz[MC] par rapport au placebo ou aux meilleurs soins de soutien n'a pas pu être évaluée

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

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

Par ailleurs, les cliniciens disent être préoccupés par le fait que seulement 3 biosimilaires de l'adalimumab sont présentement à l'étude pour le traitement de l'uvéite. Advenant l'inscription de ces 3 biosimilaires, ils craignent devoir changer de biosimilaire les patients qui reçoivent actuellement une autre marque de commerce par la mesure du patient d'exception.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes à Hyrimoz[MC] pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement par l'adalimumab pour l'uvéite non infectieuse (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	
2 à 17 ans	s. o.	[redacted], [redacted] et [redacted][a]
≥ 18 ans	s. o.	[redacted], [redacted] et [redacted][a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Hyrimoz[MC] ou biosimilaires d'adalimumab (sur 3 ans)[b]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	
2 à 17 ans	s. o.	100, 100 et 100 % (12 %[c])
≥ 18 ans	s. o.	100, 100 et 100 %
Provenance de ses parts de marché	Humira[MC]	Biosimilaires d'adalimumab (Biosimilaires d'adalimumab et Humira[MC])[d]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel du traitement à l'adalimumab, par patient		
Biosimilaires	[redacted] $	s o
Adulte	s. o.	13 506 $
Enfant ≥ 30 kg[e]	s. o.	13 011 $[f]
Enfant de 10 à < 30 kg	s. o.	6 645 $[f]
Humira[MC]	[redacted] $	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de la RAMQ sur l'utilisation de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite non infectieuse par la mesure du patient d'exception en 2021.

b Les parts de marché sont celles des biosimilaires à l'étude, inscrits sur la *Liste des médicaments*. Il est supposé que le marché serait réparti entre ces derniers de façon plus ou moins équitable.

c Cette proportion est estimée à partir des données de la RAMQ relatives à la part des biosimilaires de l'adalimumab chez les enfants pour le traitement de l'uvéite non infectieuse, par la mesure du patient d'exception en 2021. Cette proportion est appelée à croître avec le temps.

d L'utilisation d'Humira[MC] peut être maintenue chez des enfants qui l'utilisent déjà.

e Il est supposé une proportion d'environ 68 % d'enfants de ≥ 30kg.

f Ce coût est de 19 328 $ avec Humira[MC].

Selon le fabricant, des [redacted] $ sur 3 ans sont à prévoir sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients seraient traités au cours de ces années, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant représente de façon acceptable l'impact budgétaire attendu, à la lumière des hypothèses formulées à l'égard de l'utilisation relative d'Hyrimoz[MC], des autres biosimilaires d'adalimumab et des parts de marché attendues. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées, puisque celles-ci sous-estiment le nombre de patients attendu. Bien que l'approche soit adéquate, des données médico-administratives sont disponibles, ce qui permet d'estimer le nombre de patients et l'impact budgétaire plus précisément. L'utilisation de données de vie réelle a été préconisée.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement d'Hyrimoz[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et chez les enfants (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	1 636 721 $	1 687 147 $	1 723 100 $	5 046 967 $
Nombre de personnes	131	135	138	404
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a,d]	0 $	0 $	0 $	0 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		-71 097 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les coûts actuellement couverts par la RAMQ sont considérés dans l'analyse principale.
e Cette estimation est réalisée en tenant compte du maintien d'Humira[MC] chez les enfants qui l'utilisaient déjà, ainsi que de l'administration de 1 dose de charge selon la monographie du produit. Il est présumé une part de marché des biosimilaires de 12 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication reconnue à Hyrimoz[MC] sur la *Liste des médicaments* si l'on tient compte des coûts couverts par la RAMQ pour l'utilisation de l'adalimumab dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Toutefois, en excluant cette mesure, des coûts de 427 977 et 4,9 M$, respectivement pour les enfants et les adultes, pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 404 patients (dont 39 enfants) seraient traités au cours de ces années.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Les options thérapeutiques pour le traitement de l'uvéite non infectieuse sont limitées. Aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il existe un besoin d'options de traitement, particulièrement de médicaments efficaces et bien tolérés.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement.
- Chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse inactive, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement. Lors d'analyses exploratoires sur les composantes individuelles du critère composé, la différence entre l'adalimumab et le placebo serait statistiquement significative seulement concernant la diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée.
- Chez les enfants ayant une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, les résultats d'efficacité démontrent que l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le temps écoulé avant l'échec du traitement.

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

- Les résultats d'une étude de prolongation jusqu'à 150 semaines chez les adultes ayant une uvéite non infectieuse active ou inactive indiquent que les bénéfices observés avec l'adalimumab à plus court terme se maintiennent au fil du temps.
- Les données d'innocuité des études analysées indiquent un profil acceptable et similaire à celui observé lors de l'usage de l'adalimumab dans d'autres pathologies.
- Selon les experts, l'adalimumab représente un traitement efficace à privilégier chez les patients atteints d'uvéite, autant chez l'enfant que chez l'adulte.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti d'une seringue ou d'un stylo de 40 mg d'Hyrimoz^MC est de 471,27 $. Celui d'une seringue de 20 mg est de 235,64 $. Pour l'adulte, son coût d'acquisition annuel est de 13 196 et 12 253 $, respectivement, dans l'année 1 et les années subséquentes. Il est de 6 126 et 12 253 $, respectivement, pour les enfants de 10 à < 30 kg et de ≥ 30 kg.
- Le prix d'Hyrimoz^MC est identique à celui de ses principaux comparateurs, à teneur égale.
- En l'absence d'une évaluation pharmacoéconomique permettant d'évaluer l'efficience d'Hyrimoz^MC, celle-ci ne peut être déterminée pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

Fardeau budgétaire

- Advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hyrimoz^MC pour le traitement de l'uvéite, un impact budgétaire nul est attendu considérant les coûts que rembourse déjà la RAMQ par la mesure du patient d'exception.

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 Hyrimoz^MC sur les listes des médicaments pour le traitement de l'uvéite.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que chez les adultes atteints d'une uvéite active ou inactive non infectieuse postérieure ou intermédiaire, ou bien d'une panuvéite, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les bénéfices observés à court terme chez les adultes ayant une uvéite active ou inactive se maintiennent jusqu'à 150 semaines.
- Chez les enfants atteints d'une uvéite antérieure non infectieuse associée à de l'arthrite juvénile idiopathique, l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque d'échec du traitement.
- Les effets indésirables observés sont ceux attendus de l'adalimumab et aucun nouveau signal d'innocuité préoccupant n'a été détecté.
- Selon les membres, l'adalimumab représente une option de traitement qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de cette maladie, particulièrement ceux qui ont eu une réponse insuffisante à des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs.

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

- Comparativement aux autres biosimilaires d'adalimumab, Hyrimoz[MC] est d'un prix identique.
- En l'absence de données, l'efficience d'Hyrimoz[MC] ne peut être déterminée pour cette indication, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Hyrimoz[MC] sur la *Liste des médicaments,* considérant la transition aux médicaments biosimilaires et les coûts que rembourse déjà la RAMQ par la mesure du patient d'exception.
- Les membres sont d'avis que l'indication de paiement de l'adalimumab pour le traitement de l'uvéite doit exiger l'usage préalable d'un immunosuppresseur, afin d'assurer un usage optimal des ressources.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Hyrimoz[MC] a fait l'objet d'une négociation confidentielle pour de multiples indications. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.
- À titre informatif, d'autres biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita[MC] et Hulio[MC]) font présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'uvéite non infectieuse chez les adultes et les enfants.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et coll.** 2019 American College or Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(6):703-16.
- **Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, coll**. Adalimumab in patients with active non-infectious uveitis. N Engl J Med 2016;375(10):932-43.
- **Joltikov KA et Lobo-Chan AM.** Epidemiology and risk factors in non-infectious uveitis: a systematic review. Front Med (Lausanne) 2021;8:695904. doi:10.3389/fmed.2021.695904.
- **Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et coll**. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388(10050):1183-92. doi:10.1016/S0140-6736(16)31339-3.
- **Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et coll**. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2017;376(17):1637-46.
- **Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, et coll**. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. Acta Ophtalmol 2021;99(2)e160-e163. doi:10.1111/aos.14535.
- **Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E et coll.** Long-term safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. Ophthalmology 2021;128(6):899-909.

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

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (octobre 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**															
Marque de commerce	**Humira[MC]**	**Abrilada[MC]**		**Amgevita[MC]**		**Hadlima[MC] et Hadlima[MC] PushTouch[MC]**		**Hulio[MC]**		**Hyrimoz[MC]**		**Idacio[MC]**		**Simlandi[MC]**		**Yuflyma[MC]**	
Fabricant	AbbVie	Pfizer		Amgen		Organon		BGP		Sandoz		Fresenius		Jamp		Celltrion	
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		50 mg/ml		100 mg/ml		100 mg/ml	
Formats disponibles																	
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie	Stylo (PushTouch[MC])	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate[MC])	Seringue préremplie	Stylo (Sensoready[MC])	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo	Seringue préremplie	Stylo
80 mg (0,8 ml)															✓			
40 mg (0,4 ml)															✓	✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓		✓				✓		✓							
Formulation[a]																	
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Sans citrate	
Indications de paiement évaluées																	
	APso, CU, HS*, MC, PAR, PSO, SA	AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, HS, MC, PAR, PSO, SA, uvéite		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA		AJIP, APso, CU, MC, PAR, PSO, SA	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]																	
	Non	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non		Non		Non	

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	s. o	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		235,64 $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; HS : Hidradénite suppurée; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 septembre 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Médicaments présentement à l'étude.

*a été évalué en octobre 2016 et avait fait l'objet d'un avis de refus valeur thérapeutique.

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

MINJUVI[MC]

Lymphome diffus à grandes cellules B

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Minjuvi
Dénomination commune : Tafasitamab
Fabricant : Incyte
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 200 mg

Inscription – Avec conditions

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Minjuvi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire (R/R), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Minjuvi[MC]

♦ en association avec la lénalidomide, pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire, sans autres précisions, y compris le LDGCB découlant d'un lymphome de faible grade, qui ne sont pas admissibles à une autogreffe de cellules souches. Les patients doivent de plus satisfaire aux critères suivants :

- n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19;
  et
- présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2.

La durée de chaque autorisation est de 4 mois. Le tafasitamab s'administre à la dose de 12 mg/kg, par cycles de 28 jours, les jours 1, 4, 8, 15 et 22 du 1er cycle, les jours 1, 8, 15 et 22 des 2e et 3e cycles, puis les jours 1 et 15 des cycles subséquents.

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

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

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tafasitamab est un anticorps humanisé dont le fragment cristallisable (Fc) est modifié; il cible l'antigène CD19 exprimé sur la surface des lymphocytes préB et B mûrs. Lors de sa fixation au CD19, il agit comme médiateur de la lyse des cellules B par induction directe de l'apoptose et par la contribution de cellules immunitaires effectrices, comme les cellules tueuses naturelles. La modification du fragment Fc améliore les mécanismes de défense immunitaires des cellules effectrices, notamment la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps. Le tafasitamab est administré par perfusion intraveineuse.

La lénalidomide est un immunomodulateur analogue de la thalidomide. Elle entraîne une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, inhibe l'angiogenèse et augmente l'activité des lymphocytes T. Elle s'administre par voie orale. Le tafasitamab en association avec la lénalidomide entraîne une activité cytotoxique cellulaire plus intense que l'un ou l'autre des agents utilisés seuls.

Le tafasitamab est indiqué « en association avec la lénalidomide pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire, sans autres précisions, y compris le LDGCB découlant d'un lymphome de faible grade, qui ne sont pas admissibles à une autogreffe de cellules souches ». Cependant, il a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente des résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude à répartition aléatoire de phase III comparant l'association tafasitamab/lénalidomide/R-CHOP au R-CHOP seul en 1re intention de traitement des patients atteints d'un LDGCB (NCT04824092).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Minjuvi^MC par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est la 5e néoplasie la plus fréquente chez l'homme et la 6e chez la femme (Brenner 2022). Le LDGCB est la forme la plus répandue et représente de 30 à 40 % des LNH diagnostiqués annuellement dans le monde (Vaidya 2014). Une extrapolation à partir des données de la Société canadienne du cancer sur les LNH a permis d'estimer qu'entre 3 420 et 4 560 nouveaux cas de LDGCB seront diagnostiqués au Canada en 2022 (entre 780 et 1 040 au Québec) (Brenner). Il s'agit d'une forme très agressive de LNH qui touche majoritairement les adultes dont l'âge médian au moment du diagnostic est de 66 ans, selon les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER). Il peut être secondaire à un autre type de lymphome, par exemple le lymphome folliculaire, ou être diagnostiqué sans antécédent connu (*de novo*). La maladie se propage généralement dans les ganglions lymphatiques, mais elle peut aussi toucher la moelle osseuse ou d'autres organes, dont la rate, le foie ou le tube digestif. Le LDGCB « sans autre indication » est le sous-type le plus fréquent.

Le traitement de 1re intention du LDGCB est à visée curative. Le protocole de chimiothérapie associé au rituximab le plus fréquemment prescrit est le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide/doxorubicine/ vincristine/prednisone) auquel peut s'ajouter de la radiothérapie. Alors qu'environ 60 à 65 % des patients obtiennent une guérison, 10 à 15 % sont réfractaires au traitement et 20 à 30 % ont une récidive (Coiffier 2010, Chaganti 2016). Le traitement des patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante consiste en une chimiothérapie de sauvetage à haute dose à laquelle s'ajoute une autogreffe de cellules souches (AGCS). Cependant, certains patients n'y sont pas admissibles en raison notamment de leur âge, de leurs comorbidités ou parce qu'ils n'ont pas répondu à la chimiothérapie de sauvetage. Le pronostic est alors sombre. Les traitements offerts aux patients inadmissibles à la greffe sont à visée palliative, et peu d'études ont comparé leur efficacité. Ainsi, en 2e intention, aucun traitement n'est reconnu comme étant supérieur à un autre. Parmi les options possibles, mentionnons les régimes de chimiothérapies associées au rituximab, comme le R-GemOx (rituximab, gemcitabine/oxaliplatine) et le R-GDP (rituximab, gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine). En général, le taux de survie à 1 an est de moins de 40 % chez les patients qui ont connu au moins 2 récidives (Zawam 2018). Peu de données sont disponibles pour évaluer l'efficacité des traitements de 3e intention; à ce stade, il n'y a pas de traitement standard. L'axicabtagène ciloleucel (Yescarta[MC]) et le tisagenlecleucel (Kymriah[MC]), thérapies cellulaires basées sur l'expression d'un récepteur chimérique à la surface des cellules T (CAR-T) et inscrites sur la *Liste des médicaments – Établissement* pour le traitement des adultes atteints d'un LDGCB CD19 positif, peuvent être offerts dans certains centres hospitaliers dédiés aux patients qui y sont admissibles (INESSS 2019a, INESSS 2019b). La valeur thérapeutique du lisocabtagène maraleucel (Breyanzi[MC]), autre thérapie CAR-T, a récemment été reconnue pour cette indication, mais le ministre a sursis à sa décision (INESSS 2022). L'accès à d'autres traitements par le biais de programmes d'accès compassionnel ou de protocoles de recherche est également possible. Plus rarement, certains cliniciens recourent à des options de traitement (bendamustine/rituximab, lénalidomide, par exemple) par les comités de convenance ou la mesure du patient d'exception.

Besoin de santé

Les personnes qui sont atteintes d'un LDGCB R/R ont un pronostic sombre, particulièrement celles inadmissibles à l'AGCS. Les options de traitement actuellement disponibles ont une efficacité limitée, souvent de courte durée, et la totalité des patients traités en 2e intention auront une rechute à court ou moyen terme. Le besoin de santé est donc considéré comme non comblé, à la fois en 2e intention, étant

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

donné l'inefficacité des traitements actuels, et en 3e intention de traitement. Il existe un besoin de nouvelles thérapies, dotées de nouveaux mécanismes d'action permettant d'offrir une autre option de traitement aux patients résistants aux chimiothérapies associées au rituximab, qui procureraient un haut taux de réponses complètes et de longue durée. Ultimement, le but de ces traitements est d'améliorer la survie et la qualité de vie. Ceux-ci devraient également présenter un profil d'innocuité acceptable et s'administrer de façon plus commode.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude L-MIND (Salles 2020, Duell 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié 2 comparaisons indirectes publiées et soumises par le fabricant (Nowakowski 2022, Cordoba 2022). La comparaison indirecte comparant l'association tafasitamab/lénalidomide à la lénalidomide (Zinzani 2021) n'a pas été retenue en raison du choix du comparateur.

Étude L-MIND

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, qui vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association tafasitamab/lénalidomide pour le traitement du LDGCB R/R. Il a été réalisé sur 81 patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou récidivant à la suite de 1 à 3 traitements; ceux-ci devaient inclure au moins 1 anthracycline et 1 anticorps ciblant l'antigène CD20. Pour être admis, les patients devaient également présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et ne pas être admissibles à une AGCS ou l'avoir refusée, ou encore avoir subi l'échec de celle-ci. Ceux dont la maladie était considérée comme réfractaire primaire ou présentait des translocations « *double-hit* » ou « *triple-hit* » connues étaient exclus. Les traitements étaient administrés en cycles de 28 jours. Le tafasitamab était administré par perfusion intraveineuse, à la dose de 12 mg/kg, selon l'horaire suivant :

- Cycle 1 : Jours 1, 4, 8, 15, 22
- Cycles 2 et 3 : Jours 1, 8, 15, 22
- Cycles subséquents : Jours 1 et 15

Il était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La lénalidomide était quant à elle administrée à la dose de 25 mg, pendant 21 jours par cycle, à raison de 12 cycles. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue, mais seule la dose de lénalidomide pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective déterminée par un comité indépendant. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires sont la durée de la réponse, la survie sans progression et la survie globale. Aucun test d'hypothèse formel n'était prévu; les résultats sont par conséquent de nature descriptive. L'analyse principale était prévue lorsque tous les sujets auraient complété un suivi minimal de 12 mois, et 2 mises à jour ont été effectuées ultérieurement. Les analyses d'efficacité étaient effectuées sur la population d'analyse intégrale, dont était exclu 1 sujet n'ayant reçu que le tafasitamab. Les résultats de l'analyse principale, obtenus après un suivi médian de 19,6 mois pour la survie globale, ainsi que ceux de la 2e mise à jour après un suivi médian de 42,7 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude L-MIND (Salles 2020, Duell 2021, HAS 2022, FDA 2020)

Paramètre d'évaluation[a]	Tafasitamab et lénalidomide (n = 80)	
	Pourcentage de patients ou durée	IC95 %
Analyse principale (Salles 2020)[b]		
Réponse tumorale objective[c,d]	60,0 %	48,4 à 70,8 %
Réponse complète	42,5 %	31,5 à 54,1 %
Contrôle de la maladie[c,e]	73,8 %	62,7 à 83,0 %
Survie médiane sans progression[c,f]	12,1 mois	5,7 mois à non atteinte
Durée médiane de la réponse[c,f]	n = 48 21,7 mois	21,7 mois à non atteinte
Survie médiane globale[f]	Non atteinte	18,3 mois à non atteinte
Mise à jour (Duell 2021)[g]		
Réponse tumorale objective[c,d]	57,5 %	45,9 à 68,5 %
Réponse complète	40,0 %	29,2 à 51,6 %
Contrôle de la maladie[c,e]	73,8 %	nd
Survie médiane sans progression[c,f]	11,6 mois	6,3 mois à 45,7 mois
Durée médiane de la réponse[c,f]	n = 46 43,9 mois	26,1 mois à non atteinte
Survie médiane globale[f]	33,5 mois	18,3 mois à non atteinte

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible.

a Les résultats présentés sont descriptifs en raison de l'absence de test d'hypothèse pour le paramètre principal et de l'absence de contrôle de l'erreur alpha pour les paramètres secondaires.

b Résultats obtenus après un suivi médian de 17,3 mois pour la survie sans progression et de 19,6 mois pour la survie globale.

c Selon le comité indépendant.

d Proportion de patients ayant obtenu une meilleure réponse parmi une réponse complète ou une réponse partielle au cours de l'étude, selon les critères de l'International Working Group 2007 (Cheson 2007), évaluée par la tomographie par émission de positons ou la tomodensitométrie.

e Proportion de sujets qui obtiennent une réponse complète, une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie selon les critères IWG (Cheson).

f Résultat estimé selon l'estimateur Kaplan-Meier.

g Mise à jour des résultats après un suivi médian de 33,9 mois pour la survie sans progression et de 42,7 mois pour la survie globale.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique (phase II, sans comparateur), ce qui limite la portée des résultats.
- L'absence de comparateur constitue une limite importante, car elle ne permet pas de bien apprécier l'ampleur de l'effet du traitement. Un groupe contrôle, recevant par exemple des traitements au choix des investigateurs, aurait été souhaitable. Des études de phase III en LDGCB R/R avec comparateurs sont présentement en cours ou ont déjà effectuées, ce qui indique qu'une telle étude aurait été réalisable.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité. Cependant, la réponse tumorale objective a été évaluée par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais.
- Le nombre de sujets inclus est jugé faible pour cette condition.
- Le paramètre principal, soit la réponse tumorale objective, est considéré comme acceptable pour évaluer l'activité antitumorale d'un traitement dans le contexte d'une étude de phase II, dont

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

l'objectif est de générer des hypothèses. Cependant, comme une réponse prolongée est souhaitée, la durée de la réponse, la survie sans progression ou la survie globale seraient des paramètres plus appropriés afin de juger de la capacité de ce traitement à répondre au besoin de santé.

- Il n'y a pas de test d'hypothèse statistique formulé. Par conséquent, tous les résultats sont de nature descriptive, ce qui constitue une limite importante.
- La durée médiane du suivi de 42,7 mois pour la survie globale à la 2e mise à jour est jugée adéquate compte tenu du pronostic plutôt sombre des patients à ce stade de la maladie.
- Il n'y a eu aucune évaluation de la qualité de vie, ce qui est regrettable, puisqu'un des objectifs du traitement est l'amélioration de celle-ci.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 72 ans, 54 % sont des hommes et 91 % ont un ECOG de 0 ou 1. La moitié des sujets ont reçu 1 traitement antérieur et l'autre moitié, 2 ou plus, 44 % avaient une maladie considérée comme réfractaire au dernier traitement et 11 % des sujets avaient eu une greffe. En raison d'un amendement du protocole, 19 % des sujets inclus présentaient une maladie réfractaire primaire, bien qu'il s'agissait d'un critère d'exclusion, et 46 % des sujets étaient inadmissibles à la greffe en raison de leur âge.
- La population diffère quelque peu de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie. En effet, la proportion de patients avec un ECOG de 2 et celle des patients dont la maladie a récidivé à la suite d'une greffe seraient plus élevées. De plus, davantage de patients ayant un profil cytogénétique défavorable seraient également à traiter.
- Il est à noter que l'exclusion des patients atteints d'un LDGCB réfractaire primaire ou présentant des translocations « *double-hit* » et « *triple hit* » peut avoir favorisé l'inclusion de patients présentant un meilleur pronostic. Par ailleurs, 8 sujets ayant un diagnostic autre qu'un LDGCB R/R ont été inclus dans l'étude, en plus de 2 sujets dont le diagnostic était manquant ou inconnu. Ces patients n'auraient pas dû être inclus, compte tenu de leur pronostic potentiellement meilleur. Pour ces raisons, et considérant également le point précédent, l'INESSS émet certaines réserves quant à la transposition des résultats de l'étude L-MIND à la population québécoise. En outre, certains paramètres, comme la survie sans progression et la survie globale, peuvent être plus difficiles à interpréter.

Les résultats de l'analyse principale indiquent que l'association tafasitamab/lénalidomide entraîne une réponse tumorale objective chez 60,0 % des patients atteints d'un LDGCB R/R, 42,5 % de ces réponses étant des réponses complètes. À la mise à jour des données, ces proportions varient légèrement en raison de la réévaluation de certaines réponses. La durée médiane de la réponse est de 43,9 mois, la survie sans progression médiane de 11,6 mois et la survie globale médiane de 33,5 mois. En considérant seulement les sujets avec un diagnostic de LDGCB R/R confirmé par le laboratoire central, c'est-à-dire en excluant les 10 patients avec un diagnostic autre, manquant ou inconnu de la population d'analyse intégrale, le taux de réponse objective s'élève à [redacted] %, dont [redacted] % sont des réponses complètes et la durée médiane de la réponse est de [redacted] mois. Bien que l'ensemble de ces résultats soient jugés cliniquement significatifs, aucune conclusion robuste ne peut en être tirée étant donné l'absence d'analyse statistique et ces résultats sont considérés comme exploratoires. Qui plus est, les paramètres de survie globale et de survie sans progression peuvent difficilement être appréciés en l'absence d'un groupe comparateur et l'ampleur de l'effet est incertaine. D'autres incertitudes relatives à l'interprétation de ces paramètres doivent

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

également être mentionnées, puisque la population incluse dans l'étude présente potentiellement un meilleur pronostic que celle qui serait à traiter.

En ce qui concerne l'innocuité, la totalité des sujets a présenté au moins 1 effet indésirable de tous grades, et la majorité des sujets (77,8 %) a eu des toxicités de grade ≥ 3, les plus fréquentes étant les neutropénies (49,4 %), les thrombocytopénies (17,3 %), les neutropénies fébriles (12,3 %), les leucopénies (11,1 %) et les pneumonies (9,9 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 53,1 % des patients. Un total de 24,7 % des patients ont eu au moins 1 effet indésirable menant à l'abandon d'au moins 1 des 2 médicaments ou des 2. De plus, respectivement 79,0 % et 34,6 % des sujets ont dû interrompre temporairement le tafasitamab et la lénalidomide, dans 73,4 % et 89,3 % des cas en raison d'effets indésirables. Quatre décès ont été classifiés en tant qu'effets indésirables graves, mais aucun n'a été lié au traitement, selon les investigateurs. Durant la période où le tafasitamab était administré en monothérapie, les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés à une fréquence moindre que lorsqu'il était associé à la lénalidomide. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose en ce qui concerne la lénalidomide.

Comparaisons indirectes

Les comparateurs jugés les plus pertinents pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association tafasitamab/lénalidomide chez les patients atteints d'un LDGCB R/R et inadmissibles à la greffe sont les régimes de chimiothérapies associées au rituximab, comme le R-GemOX, qui sont les plus utilisés en 2e intention de traitement au Québec, et, dans une moindre mesure, les thérapies CAR-T pour la 3e intention de traitement. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis 2 comparaisons indirectes publiées, qui ont été appréciées (Nowakowski, Cordoba).

La 1re, RE-MIND 2 (Nowakowski), est une comparaison indirecte ajustée par appariement à l'aide d'un score de propension. Elle vise à comparer l'efficacité relative de l'association tafasitamab/lénalidomide à celle des traitements communément utilisés pour le traitement du LDGCB R/R. Trois cohortes observationnelles ont été formées pour l'analyse principale; les sujets recevaient le R-GemOx, l'association BR ou plusieurs traitements regroupés. Parmi celles-ci, l'INESSS retient la comparaison avec la cohorte R-GemOX, puisque les 2 autres cohortes ne sont pas considérées comme représentatives des traitements généralement administrés au Québec. Une comparaison avec les thérapies CAR-T a également été effectuée à titre d'analyse supplémentaire, dont les résultats n'ont pas été inclus dans la publication. Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale, et les principaux paramètres secondaires sont la réponse tumorale objective, la durée de la réponse et la survie sans progression. Les éléments relevés sont les suivants :

- Les données cliniques concernant l'association tafasitamab/lénalidomide ont été obtenues chez les sujets de la population d'analyse intégrale de l'étude L-MIND, qui est de faible qualité méthodologique. L'extraction des données de cet essai provient de la 1re mise à jour, après un suivi médian de 31,8 mois pour la survie globale.
- Les données cliniques pour les comparateurs ont été obtenues en contexte de vie réelle, majoritairement à partir de dossiers de patients traités entre 2010 et 2020, provenant de 158 sites à travers le monde (y compris 2 sites au Canada). Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude L-MIND ont été appliqués à la cohorte observationnelle afin de minimiser l'hétérogénéité des populations comparées. Par ailleurs, bien que les auteurs se soient assurés de collecter de façon

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

exhaustive un maximum de variables, certaines données sont manquantes (par exemple, l'ECOG est manquant pour 12,1 % des sujets de la cohorte R-GemOx).

- Sur les 81 patients inclus dans L-MIND, 74 ont été appariés 1:1 selon la méthode des plus proches voisins à 74 sujets de la cohorte observationnelle R-GemOx à l'aide d'un score de propension.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement sont l'âge, le stade Ann Arbor, la maladie réfractaire primaire, le nombre d'intentions de traitement antérieures, l'antécédent de maladie réfractaire au dernier traitement, la présence d'une AGCS antérieure, le taux de lactate déshydrogénase, la neutropénie et l'anémie. Elles ont été jugées pertinentes, car elles constituent des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Il aurait été adéquat d'y inclure le statut de performance selon l'ECOG, les comorbidités, le score *International Prognostic Index* et la cellule d'origine dans les variables d'ajustement pour l'analyse principale. De surcroit, des débalancements importants entre les groupes sont observés après l'appariement, ce qui limite l'interprétation des résultats.
- Quant à la comparaison avec les CAR-T, elle a été effectuée en utilisant seulement 6 covariables. Les résultats sont donc moins robustes et ne sont pas discutés dans cette appréciation.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée. Ce devis engendre de nombreux biais, car il repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas pour celle-ci. L'échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations.
- Le paramètre principal, la survie globale, est adéquat, mais peut être influencé par les facteurs pronostics n'ayant pas été pris en compte dans les ajustements pour l'analyse principale. Quant aux paramètres secondaires tels que la réponse tumorale objective et la survie sans progression, leur évaluation dans la cohorte de vie réelle a pu être faite par des méthodes différentes que celles utilisées dans L-MIND, et ces évaluations dépendent de l'opinion du clinicien. De plus, les délais entre les évaluations dans la cohorte observationnelle ne sont pas standardisés comme ils le sont dans un contexte d'étude clinique, ce qui peut affecter les résultats de la survie sans progression. Par conséquent, ces comparaisons pour ces paramètres sont moins robustes et leur portée est limitée.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie et seul 1 paramètre d'innocuité a été évalué, soit l'abandon de traitement en raison d'effets indésirables. À lui seul, ce paramètre est jugé peu pertinent pour conclure sur l'innocuité comparative, ce qui constitue une limite.

La 2e comparaison indirecte par appariement vise à comparer l'efficacité de l'association tafasitamab/lénalidomide à celle de plusieurs traitements de façon indépendante, y compris le R-GemOx, à partir de données de la littérature (Cordoba). La population incluse est l'ensemble des patients de l'étude L-MIND et l'étude utilisée pour la comparaison avec R-GemOx est celle de Mounier (2013), étude de faible qualité méthodologique, à devis ouvert et sans comparateur, incluant 49 sujets. Les principaux paramètres évalués sont la réponse tumorale objective, évaluée par l'investigateur, et la survie globale. Tout comme pour la précédente comparaison indirecte, celle-ci n'est pas ancrée, les données sources sont de faible qualité méthodologique, et plusieurs variables modificateurs d'effet ou facteurs pronostics n'ont pas été pris en compte pour l'ajustement. D'autres limites s'ajoutent à ces constats :

- Une hétérogénéité importante entre le devis des études et les populations incluses est notée. Notamment, l'étude de Mounier incluait seulement les patients ayant reçu 1 ou 2 traitements, et les patients n'ayant pas été exposés au rituximab étaient inclus, contrairement à l'étude L-MIND.

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

Aucun ajustement n'a été apporté pour ces facteurs, hormis pour les patients ayant reçu 3 intentions de traitement ou plus.

- Après l'appariement, la taille de l'échantillon est considérablement réduite (n = 19, soit une réduction de 76 % de la cohorte). Cette attrition importante découle de la grande hétérogénéité entre les cohortes des études évaluées et augmente le niveau d'incertitude des conclusions qui peuvent être tirées.
- L'ajustement a été réalisé selon un nombre de covariables jugées insuffisantes (6). Cela accroît l'incertitude quant à la comparabilité des 2 groupes.

Pour les 2 comparaisons, plusieurs limites restreignent de façon importante la portée des résultats et compromettent leur validité. Ainsi, sur la base de ces publications, l'INESSS est d'avis qu'elle ne peut statuer sur l'efficacité différentielle de l'association tafasitamab/lénalidomide avec R-GemOx et l'ampleur de l'effet demeure incertaine.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du tafasitamab, l'INESSS a reçu une communication de l'association Lymphome Canada. Celle-ci rapporte les résultats de sondages anonymes réalisés en ligne entre 2018 et 2021. Les informations présentées concernent 150 patients atteints de LDGCB, dont 2 ont reçu du tafasitamab (sans qu'il soit précisé s'il était associé ou non à la lénalidomide). Parmi les patients atteints d'un LDGCB qui ont fourni leurs données démographiques pour ces enquêtes, 74 % vivent au Canada, 46 % sont des hommes et 45 % sont âgés de 60 ans ou plus.

Les répondants ont témoigné des répercussions négatives de la maladie sur leur image de soi et leur fonctionnement (capacité à travailler ou à fréquenter l'école, à remplir les obligations familiales, à avoir des relations intimes, ainsi que capacité à poursuivre des activités quotidiennes). Pendant les traitements, les effets indésirables les plus fréquents étaient la perte de cheveux, la fatigue, la neutropénie, la confusion ainsi que des problèmes de mémoire. Les effets indésirables les plus difficiles à tolérer signalés par les patients sont la fatigue, les nausées/vomissements, le « *brouillard de la chimio* » et la perte de cheveux. Les répondants ont également témoigné des effets du LDGCB sur leur bien-être mental et émotionnel, et la majorité d'entre eux ont mentionné qu'un ou plusieurs symptômes avaient nui à leur qualité de vie. La plupart d'entre eux éprouvent la crainte constante d'une rechute de la maladie, certains évoquent de l'anxiété, des problèmes de concentration et de sommeil, notamment.

À l'issue de ces sondages, Lymphome Canada rapporte que les patients atteints de LDGCB sont à la recherche d'options thérapeutiques permettant de prolonger leur vie ou leur rémission. Si aucune option de traitement curative n'est possible, les patients préfèrent les traitements qui améliorent la qualité de vie et réduisent les symptômes de la maladie. De plus, l'expérience des patients traités par tafasitamab a été positive. Ils ont précisé avoir bien toléré le tafasitamab et avoir vu la majorité de leurs symptômes disparaître. Ils n'ont pas subi d'impact négatif sur leur qualité de vie en lien avec l'administration du médicament. Ils ont précisé qu'ils reprendraient cette option thérapeutique si elle s'avérait nécessaire et la recommanderaient à d'autres patients.

Perspective du clinicien

Aucune communication de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens consultés par l'INESSS.

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

Les cliniciens consultés sont d'avis que le besoin de santé non comblé pour les patients atteints de LDGCB R/R non admissibles à la greffe est très grand en 2e intention, en raison de l'efficacité limitée des traitements habituels (R-GemOx, R-GDP), et en 3e intention étant donné l'absence de standard de traitement. L'arrivée des thérapies CAR-T dans l'arsenal thérapeutique en 3e intention est certainement une avancée, mais ces traitements ont leurs propres limites, toxicités et problèmes d'accessibilité, de sorte que les patients ne peuvent pas tous en bénéficier. Ainsi, le besoin de santé demeure grand.

Malgré la reconnaissance de ce besoin de santé, certains cliniciens sont d'avis que les données disponibles, provenant de l'étude L-MIND, ne permettent pas de confirmer l'efficacité de cette association en raison de la faible qualité méthodologique et des limites soulevées. Selon eux, même si les résultats de L-MIND semblent intéressants et que la durée de la réponse semble se distinguer des autres thérapies, la grande incertitude entourant l'interprétation de ces résultats peu robustes ne peut être compensée par le besoin de santé à combler. Une étude de phase III semble nécessaire pour confirmer les bénéfices observés et évaluer l'ampleur de l'effet, d'autant plus que le LDGCB n'est pas une condition rare.

D'autres cliniciens sont plutôt d'avis que, bien que l'étude de phase II L-MIND soit de faible qualité méthodologique, les résultats observés sont impressionnants et prometteurs. Ils estiment qu'une étude de meilleure qualité avec comparateur aurait été possible – certaines sont même en cours à la même intention de traitement –, mais qu'il serait difficile de recruter étant donné l'efficacité limitée des thérapies qui pourraient être offertes à un groupe contrôle. Ils considèrent que cela est d'autant plus vrai pour le tafasitamab/lénalidomide, puisqu'un signal d'efficacité clair s'est maintenant déjà dégagé de l'étude L-MIND.

De l'avis de ces cliniciens, la proportion de patients qui obtiennent une réponse tumorale objective et une réponse complète dans L-MIND est cliniquement significative, et la durée de cette réponse est un élément qui distingue nettement cette association des autres options de traitement disponibles, tel le R-GemOx. Même en excluant les patients avec un diagnostic autre qu'un LDGCB, dont le pronostic est meilleur, ces résultats demeurent cliniquement significatifs. De plus, le profil de toxicité semble somme toute acceptable et gérable, et la proportion moindre de patients qui rapportent des effets indésirables de grade 3 ou 4 avec le tafasitamab en monothérapie est rassurante, considérant que ce traitement est poursuivi à long terme. En outre, l'association tafasitamab/lénalidomide est dotée d'un mécanisme d'action différent des polychimiothérapies habituellement prescrites, ce qui lui confère un avantage significatif, étant donné qu'à ce stade de la maladie, plusieurs patients ont développé une chimiorésistance. Par ailleurs, les cliniciens sont d'avis que les personnes dont la maladie présente des translocations « double-hit » ou « triple-hit » auraient dû être incluses dans l'étude et devraient pouvoir recevoir cette thérapie, puisque lorsque la maladie est récidivante et réfractaire, le traitement est le même et le pronostic est sombre, nonobstant la présence de ces altérations génétiques.

Finalement, selon les cliniciens, la place de ce traitement au sein de l'arsenal thérapeutique se situerait principalement en 2e intention de traitement. Il faut toutefois noter que, compte tenu des indications reconnues actuelles et du manque de données, le recours à l'association tafasitamab/lénalidomide en 2e intention restreindrait l'utilisation des thérapies CAR-T en 3e intention. En effet, aucune donnée n'est actuellement disponible à savoir si l'efficacité des CAR-T serait maintenue à la suite de l'administration du tafasitamab/lénalidomide. En conséquence, la séquence de traitement ferait l'objet d'une discussion avec

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

les patients, considérant les caractéristiques, bénéfices et toxicités propres à chaque traitement. Dans l'éventualité où un patient ne recevrait pas le tafasitamab/lénalidomide en 2e intention, les cliniciens estiment que, lorsqu'accessibles, les thérapies CAR-T seraient probablement préférées à l'association tafasitamab/lénalidomide en raison du recul, mais considèrent que l'association évaluée représente une option supplémentaire et intéressante à offrir.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le LDGCB est un cancer très agressif. Si la majorité des personnes atteintes sont guéries après une chimiothérapie de 1re intention à visée curative, une certaine proportion d'entre elles auront une maladie réfractaire ou qui récidivera à la suite de ce traitement. Le pronostic de ces personnes est sombre, particulièrement chez celles inadmissibles à une greffe.
- Les traitements les plus utilisés en 2e intention du LDGCB sont les régimes de chimiothérapies associées au rituximab, tels que le R-GemOx ou le R-GDP. Leur efficacité est limitée et la durée de la réponse généralement courte. En 3e intention de traitement, il n'existe pas de standard de traitement; le recours aux essais cliniques et aux thérapies CAR-T, lorsqu'accessibles et pour les personnes admissibles, sont privilégiés.
- Il existe un besoin de nouvelles thérapies, dotées de nouveaux mécanismes d'action, qui procureraient un haut taux de réponses complètes et de longue durée. Ultimement, le but de ces traitements est d'améliorer la survie et la qualité de vie. Ceux-ci devraient également présenter un profil d'innocuité acceptable et une modalité d'administration commode.
- L'étude L-MIND est de faible qualité méthodologique : absence de comparateur, devis ouvert, aucun test d'hypothèse prévu. Tous les résultats sont donc exploratoires.
- La population de l'étude diffère quelque peu de celle qui serait à traiter au Québec, notamment en raison de certains critères d'exclusion ayant favorisé l'inclusion de patients avec de meilleurs pronostics. L'INESSS émet donc certaines réserves quant à la validité externe des résultats.
- Les résultats de l'étude L-MIND montrent que l'association tafasitamab/lénalidomide procure une réponse tumorale objective chez 57,5 % des sujets inclus, 40,0 % de ces réponses étant des réponses complètes. La durée médiane de la réponse est de 43,9 mois. Quant à l'évaluation de la survie sans progression et de la survie globale, les résultats sont difficilement interprétables en l'absence de comparateur et l'ampleur de l'effet est incertaine.
- La totalité des patients de L-MIND ont rapporté au moins 1 effet indésirable de tous grades, et 77,8 % ont rapporté 1 effet indésirable de grade ≥ 3, surtout de nature hématologique. Malgré cette fréquence élevée, les cliniciens estiment que le profil d'innocuité est somme toute globalement acceptable et gérable, notamment en raison de leur expérience de ce type d'effets indésirables.
- Deux comparaisons indirectes ont été appréciées, comparant l'association tafasitamab/lénalidomide au R-GemOx, entre autres. Plusieurs limites importantes font que l'INESSS ne peut conclure sur l'efficacité différentielle entre les 2 traitements.
- Les cliniciens consultés estiment que l'étude L-MIND montre une efficacité évidente de l'association tafasitamab/lénalidomide pour le traitement du LDGCB R/R, même si l'ampleur de l'effet par rapport aux traitements utilisés ne peut être estimée. Ils sont d'avis que cette thérapie se distingue notamment par la durée de la réponse qu'elle procure chez ceux qui obtiennent une réponse complète, ainsi que par son mécanisme d'action différent. Cette thérapie serait utilisée

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

principalement en 2e et en 3e intention, mais les personnes qui la recevraient en 2e intention ne pourraient recevoir de thérapies CAR-T en 3e intention.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant et ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du tafasitamab est reconnue pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire (R/R).

Motifs de la position majoritaire

- Les membres reconnaissent que l'étude de phase II L-MIND, qui témoigne de l'efficacité de l'association tafasitamab/lénalidomide, est un essai de faible qualité méthodologique. Cependant, les traitements actuellement utilisés reposent également sur des études de qualité méthodologique similaire. Une étude avec comparateur et un plus grand nombre de sujets est certes possible, mais serait difficilement réalisable maintenant qu'un signal d'efficacité clair s'est dégagé.
- Les résultats de l'étude L-MIND indiquent que près de 60 % des sujets ont obtenu une réponse tumorale objective, 40 % de ces réponses étant des réponses complètes, avec une durée médiane de la réponse de 43,9 mois. En dépit des limites méthodologiques soulevées, les membres estiment que ces résultats sont cliniquement significatifs.
- En l'absence de comparateur et en raison des limites importantes des comparaisons indirectes présentées, il est difficile de statuer sur l'efficacité différentielle de l'association tafasitamab par rapport aux traitements utilisés, particulièrement les régimes de chimiothérapies associées au rituximab. Toutefois, les membres considèrent que la durée de la réponse semble nettement plus longue avec cette thérapie. Le besoin de santé important contrebalance en quelque sorte les incertitudes liées à la faiblesse de la preuve.
- Bien que le traitement entraîne un taux élevé d'effets indésirables de grade ≥ 3, le profil d'innocuité est considéré comme acceptable, puisqu'il s'agit surtout d'effets hématologiques qui peuvent être pris en charge, notamment par des interruptions de traitement.
- Les membres sont d'avis que les bénéfices surpassent les risques.
- Le besoin de santé à combler pour les patients atteints d'un LDGCB R/R est très grand. En raison de son mécanisme d'action distinctif des autres thérapies utilisées et de la durée de la réponse qu'elle procure chez les répondants, les membres sont d'avis que l'association tafasitamab/lénalidomide pourrait répondre, à tout le moins en partie, au besoin de santé évoqué.

Motifs de la position minoritaire

- Les données appuyant l'efficacité de l'association tafasitamab/lénalidomide sont issues d'une étude de faible qualité méthodologique, sans comparateur et sans test d'hypothèse statistique.
- Bien que les résultats de l'étude L-MIND semblent cliniquement significatifs, les membres rappellent que ceux-ci sont exploratoires et qu'ils ne peuvent être interprétés à titre confirmatoire. De surcroît, en l'absence de comparateur, il est impossible d'apprécier les résultats pour la survie sans progression et la survie globale, paramètre jugé le plus important. Qui plus est, certaines limites à la validité externe remettent en doute la transposition de ces résultats à la population québécoise.

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

- Bien qu'un besoin de santé important soit présent en 2e et en 3e intentions, les données actuelles sont empreintes de trop grandes incertitudes pour affirmer que l'association tafasitamab/lénalidomide satisfait ce besoin. Des données supplémentaires, provenant d'une étude de phase III et de bonne qualité méthodologique, sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de cette thérapie.

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

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis du tafasitamab en association avec la lénalidomide et celui de ses principaux comparateurs pour le traitement du LDGCB R/R se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition du tafasitamab en association avec la lénalidomide et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition par période de 28 jours[c]
Tafasitamab (T) Pd. Perf. I.V. Minjuvi[MC] + Lénalidomide (L) Caps. Versions génériques	(T) 12 mg/kg 1 fois par jour Cycle 1 : Jour 1, 4, 8, 15 et 22 Cycles 2 et 3 : Jour 1, 8, 15 et 22 Cycles subséquents : Jour 1 et 15 (cycles de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable) (L) 25 mg 1 fois par jour pendant 21 jours (12 cycles de 28 jours)	(T) [redacted] $/Fiole de 200 mg (L) [redacted] $/Caps. de 25 mg[d]	Cycle 1 : [redacted] $ Cycles 2-3 : [redacted] $ Cycles 4-12 : [redacted] $ Cycles subséquents : 11 679 $
COMPARATEURS[e]			
Régimes de polychimiothérapie (2e intention ou plus)			
R-GemOx (rituximab, gemcitabine et oxaliplatine) ou R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine)			R-GemOx 4 264 $ (Maximum : 17 056 $) R-GDP 2 886 $ (Maximum : 8 659 $)
Thérapies cellulaires (3e intention ou plus)			
Axicabtagène ciloleucel Susp. Perf. I.V. Yescarta[MC]		[redacted] $/Sac pour perfusion	[redacted] $ par traitement
Tisagenlecleucel Susp. Perf. I.V. Kymriah[MC]		[redacted] $/Sac pour perfusion	[redacted] $ par traitement

Caps : Capsule; GDP : Gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine; GemOx : Gemcitabine et oxaliplatine; I.V. : Intraveineux; Susp : Suspension; Pd. Perf. : Poudre pour perfusion; R : Rituximab.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant, des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé (consulté en octobre 2022) ou des évaluations antérieures de l'INESSS.

c Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids corporel ou 1,85 m^2 de surface corporelle et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Prix du CAG de Montréal pour le générique de marque Apotex.

e Il n'y a pas de standard de traitements en 2e intention ou plus pour les patients inadmissibles à la greffe. La participation à des essais cliniques peut aussi être envisagée. À ces coûts de traitement doivent être ajoutés ceux de la thérapie de soutien, par exemple : facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), prophylaxies anti-infectieuses et antinauséeux.

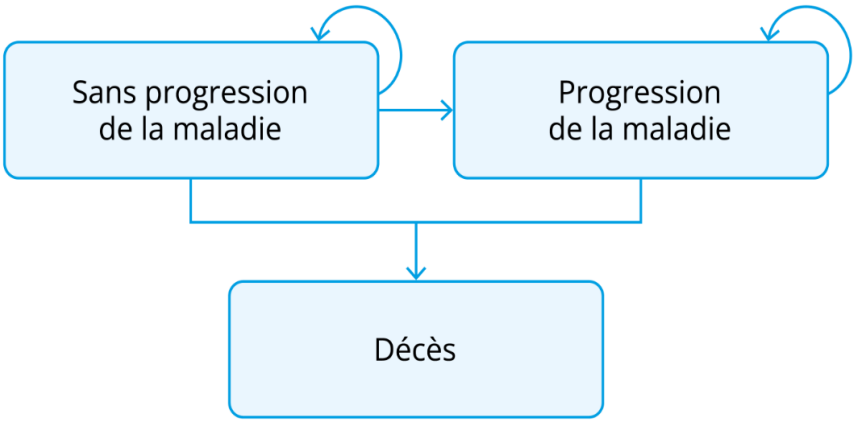
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tafasitamab en association avec la lénalidomide comparativement aux traitements standards, notamment par rapport à R-GemOx, R-GDP et GDP, pour le traitement des patients présentant un LDBCB R/R. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à 3 états de santé, tel qu'illustré ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- porte sur un horizon temporel de 20 ans, représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité des études L-MIND et RE-MIND2. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité de l'analyse de Polivy[MC] en association avec bendamustine et rituximab réalisée par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020), qui sont elles-mêmes tirées de l'essai ZUMA-1 évaluant l'axicabtagène ciloleucel pour le traitement du lymphome à grande cellule B (y compris le LDGCB);
- est réalisée selon la perspective du système public de santé et services sociaux du Québec dans laquelle sont considérés notamment les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, ceux des traitements subséquents, ceux associés au suivi médical, à la gestion des effets indésirables ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association tafasitamab/lénalidomide selon une approche déterministe, serait de [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) par rapport à R-GemOx, le traitement comparateur jugé le plus pertinent.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée acceptable. Toutefois, en raison des limites importantes des comparaisons indirectes, l'efficacité différentielle de l'association tafasitamab/lénalidomide par rapport aux régimes de chimiothérapies associés au rituximab, notamment R-GemOx, demeure hautement incertaine. Dans l'hypothèse d'un effet clinique sur la survie sans progression et la survie globale à tout le moins comparable entre ces traitements, l'INESSS s'est servi

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

du modèle pharmacoéconomique afin de générer des scénarios exploratoires pour estimer l'efficience de cette association.

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

- En l'absence de données robustes, l'INESSS n'est pas en mesure d'effectuer une comparaison avec les CAR-T en 3e intention de traitement. De fait, l'efficience de l'association tafasitamab/lénalidomide par rapport à ceux-ci ne peut être mesurée.
- Il est déploré que le fabricant utilise les données de l'étude L-MIND pour approximer l'effet de l'association tafasitamab/lénalidomide et les données de l'étude RE-MIND 2 pour le R-GemOx. Cette comparaison indirecte naïve comporte une incertitude non quantifiable sur les résultats.
- La gestion des effets indésirables spécifiques à chacun des traitements est prise en compte dans le modèle par l'application de décréments d'utilité ainsi que des coûts liés à leur prise en charge. Ils sont considérés uniquement pour la 1re année de traitement et le fabricant s'attribue un avantage comparativement à R-GemOx. De ce fait, le fabricant sous-estime potentiellement l'innocuité à long terme du traitement, puisque celui-ci se donne jusqu'à la progression de la maladie tandis que le comparateur se donne sur une période maximale de quelques mois.

Des modifications ont été effectuées et celles qui ont le plus d'influence sur le RCUI sont discutées ci-dessous :

- Efficacité : Selon les extrapolations retenues, un important avantage est attribué par le fabricant à l'association tafasitamab/lénalidomide au regard de la survie sans progression et de la survie globale. À 2 ans, 44 % des patients n'ont toujours pas progressé et à 5 ans, ceux n'ayant toujours pas progressé ne décèdent vraisemblablement plus de leur condition médicale. En effet, une « guérison » ou rémission durable est ainsi supposée, particulièrement à l'approche de la 4e année où environ 35 % des patients n'ont toujours pas subi de progression de la maladie. Selon l'INESSS, bien que les extrapolations de survie paraissent basées sur une bonne correspondance statistique, il s'interroge sur leur plausibilité clinique à long terme. Pour tenir compte de l'importante incertitude entourant l'estimation de ces paramètres pour l'association tafasitamab/lénalidomide et son principal comparateur, différentes distributions de survie ont été explorées en 3 scénarios (A, B et C).
  - Scénario A : L'association tafasitamab/lénalidomide ne présente aucun bénéfice clinique et est donc estimé avoir une efficacité comparable à celle de R-GemOx, suivi d'un CAR-T pour une proportion de patients admissibles.
  - Scénario B : L'association tafasitamab/lénalidomide présente un bénéfice clinique attendu, mais d'une ampleur réduite par rapport à l'analyse du fabricant.
  - Scénario C : L'association tafasitamab/lénalidomide présente des bénéfices cliniques attendus similaires à ceux obtenus par le fabricant.
- Traitements subséquents : Dans l'analyse du fabricant, les patients traités en 2e intention par le R-GemOx reçoivent un CAR-T à la progression de leur maladie dans une faible proportion des cas ([redacted] %). Selon les experts consultés par l'INESSS, environ 1 patient sur 2 en rechute restera admissible à un CAR-T, mais seul 1 patient sur 2 sera présumé traité. Bien que cette modification puisse améliorer la validité externe de l'analyse, seul le coût de ces traitements est pris en compte; avec les données disponibles, l'INESSS n'a aucun moyen d'apprécier l'effet sur les bénéfices cliniques de ces traitements subséquents pour le traitement comparateur. L'ampleur de son effet serait vraisemblablement sous-estimée.

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

- Valeurs d'utilité : Selon l'INESSS, une incertitude demeure sur la transférabilité de ces valeurs au contexte du traitement actuel, tant les effets et manifestations indésirables de ces traitements pourraient être différents. Ces valeurs ont été retenues, puisque l'INESSS, après avoir effectué une brève revue de la documentation scientifique, n'a pas répertorié de meilleures données. Cependant, il est important de considérer une diminution de l'utilité potentielle pour les patients en rémission durable. En effet, les patients traités par le tafasitamab devront poursuivre l'administration, à raison de 1 perfusion de 2 heures toutes les 2 semaines, de leur traitement en établissement de santé pour une durée indéterminée, alors que ceux traités par l'association R-GemOx et obtenant une réponse ne sont plus traités après avoir atteints le maximum de cycles de traitement.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le tafasitamab en association avec la lénalidomide au schéma R-GemOx pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS[b]				
SCÉNARIO A (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	~0,00	~0,00	19 413	Option dominée : plus coûteuse, aux bénéfices similaires
SCÉNARIO B (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	1,95	1,43	402 178	281 153[c]
SCÉNARIO C (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	3,60	2,52	667 320	265 133[c]

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; R-GemOx : Rituximab, gemcitabine et oxaliplatine.

a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant aux coûts d'acquisition de certaines chimiothérapies, au coût d'utilisation des ressources associées aux CAR-T et à la mortalité.

c La perspective de l'analyse a une incidence faible sur les résultats.

Selon les scénarios exploratoires effectués, en fonction de la taille des bienfaits de l'association tafasitamab/lénalidomide par rapport aux chimiothérapies, les résultats différentiels varient d'une option dominée (plus coûteuse, aux bénéfices similaires) à un RCUI oscillant de 265 000 à 282 000 $/QALY. Le différentiel de coût élevé est essentiellement expliqué par le coût d'acquisition important du tafasitamab et la durée de traitement qui est appariée aux bienfaits cliniques.

Pour atteindre un RCUI de 50 000 $/QALY gagné avec les scénarios B ou C, une réduction de prix du tafasitamab de 66 ou 73 % ([redacted] ou [redacted] $/fiole de 200 mg) doit respectivement être appliquée. Pour un RCUI de 100 000 $/QALY gagné, la réduction doit être de 53 ou 56 % ([redacted] ou [redacted] $/fiole de 200 mg) pour les scénarios B et C, respectivement. Dans le cas où aucun bénéfice n'est reconnu au tafasitamab, il faudrait une baisse de prix d'environ 11 % ([redacted] $/fiole de 200 mg) pour arriver à un différentiel de coût nul.

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

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

L'utilisation du tafasitamab pourrait solliciter davantage de ressources professionnelles et hospitalières que ce qu'exigent les divers traitements actuellement utilisés pour la prise en charge du LDGCB R/R, dans la mesure où ce médicament s'administre à une fréquence plus élevée et contraignante lors des 1ers cycles. De plus, la durée de traitement du tafasitamab, dont l'administration est poursuivie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pourrait également contribuer à mobiliser davantage de ressources. En l'absence de données probantes, aucun autre impact que les traitements subséquents n'a été considéré.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été soumise par le fabricant. Celle-ci vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du tafasitamab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LDGCB R/R. 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 par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel cumulatif de patients admissibles au traitement au cours des 3 prochaines années	[redacted], [redacted] et [redacted]	306, 309 et 312
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du tafasitamab en association avec la lénalidomide (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	15, 30 et 40 %
Provenance des parts de marché	R-GemOx, R-GDP, GDP, Tis-Cel et Axi-Cel (proportionnellement)	R-GemOx et R-GDP (proportionnellement)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen de traitement par patient sur 3 ans		
Tafasitamab/lénalidomide	[redacted] $	231 885 $
R-GemOx	[redacted] $	16 926 $
R-GDP	[redacted] $	7 840 $
Tis-Cel	[redacted] $	[redacted] $
Axi-Cel	[redacted] $	[redacted] $
Traitements subséquents	Considérés	Considérés

Axi-Cel : Axicabtagène ciloleucel; GDP : Gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine; GemOx : Gemcitabine et oxaliplatine; R : Rituximab; Tis-Cel : Tisagenlecleucel.

Selon le fabricant, le traitement du LDGCB R/R par l'association tafasitamab/lénalidomide aurait une incidence budgétaire de [redacted] $ sur le budget des établissements de santé, pour un total de [redacted] patients traités.

Le fabricant emploie une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible au traitement. Cette approche se base sur la population québécoise et l'incidence du LDGCB à laquelle diverses hypothèses sont appliquées. L'INESSS juge cette approche adéquate, mais utilise des valeurs

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

alternatives issues de la documentation scientifique ou jugées plus représentatives du contexte québécois.

- Proportion de patients ayant un LDGCB : Le fabricant estime que [redacted] % des lymphomes non hodgkiniens sont des LDGCB. L'INESSS juge cette proportion relativement juste, mais retient 35 % dans son analyse, car selon la documentation scientifique consultée et ses précédentes évaluations, elle varie de 30 à 40 %. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de patients admissibles au traitement.
- Patients recevant un traitement de 1re intention : Le fabricant suppose que [redacted] % des patients atteints d'un LDGCB recevraient un traitement de 1re intention. Cette donnée est issue d'une enquête en ligne auprès d'experts cliniciens canadiens. Bien qu'elle soit vraisemblable, les experts consultés par l'INESSS sont plutôt d'avis que peu de patients diagnostiqués refusent ou ne sont pas admissibles à une 1re intention de traitement. De fait, cette proportion a été rehaussée à 85 %. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de patients admissibles au traitement.

Impacts budgétaires de l'inscription de tafasitamab en association avec la lénalidomide sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	4 078 858 $	11 840 300 $	20 724 457 $	36 643 616 $
Nombre de personnes	46	93	125	264[a]
IMPACT NET				
Établissements	3 588 706 $	10 792 317 $	19 273 588 $	33 654 611 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[b]		20 362 454 $
		Scénario supérieur[c]		43 683 691 $

a Nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en considérant que 80 % des patients reçoivent un traitement de 1re intention (au lieu de 85 %) et que le tafasitamab obtiendrait des parts de marchés plus faibles de 25 % (11,25, 22,5 et 30 % au lieu de 15, 30 et 40 %).

c Les estimations sont réalisées en considérant que 90 % des patients reçoivent un traitement de 1re intention (au lieu de 85 %) et que le tafasitamab obtiendrait des parts de marchés plus élevées pour atteindre 50 % à l'an 3 (15, 30 et 50 % au lieu de 15, 30 et 40 %).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 33,7 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du tafasitamab, en association avec le lénalidomide. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 264 patients seraient traités au cours de ces années. Il convient de mentionner que de l'incertitude réside dans cette analyse, notamment quant aux hypothèses relatives à la population admissible et à la prise de marché attendue de l'association tafasitamab/lénalidomide. En fonction des différents scénarios pharmacoéconomiques effectués, l'incidence budgétaire nette sur 3 ans pourrait varier de 20,4 M à 43,7 M$.

Notons que le lénalidomide est uniquement disponible dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée appelé RevAid[MC]. Dans le cadre des conditions d'autorisation de mise sur le marché de Santé Canada, seuls les prescripteurs et les pharmaciens inscrits au programme RevAid[MC] sont en mesure de prescrire et d'offrir la lénalidomide au Canada. L'impact budgétaire calculé ici ne considère pas les coûts de distribution de la lénalidomide rattachés à ce programme.

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

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Le LDGCB est un cancer très agressif. Si la majorité des personnes atteintes sont guéries après une chimiothérapie de 1re intention à visée curative, chez une certaine proportion d'entre elles, la maladie est réfractaire à ce traitement ou récidivante. Le pronostic de ces personnes est sombre, particulièrement chez celles inadmissibles à une greffe.
- Les traitements les plus utilisés en 2e intention du LDGCB sont les régimes de polychimiothérapies associées au rituximab, mais leur efficacité est limitée. En 3e intention de traitement, il n'existe pas de standard de traitement. Il existe un besoin de nouvelles thérapies, dotées de nouveaux mécanismes d'action, qui procureraient un haut taux de réponses complètes et de longue durée. Ultimement, on vise par ces traitements à améliorer la survie et la qualité de vie.
- L'étude de phase II L-MIND est de faible qualité méthodologique et ses résultats sont exploratoires.
- Les résultats de l'étude L-MIND montrent que l'association tafasitamab/lénalidomide procure une réponse tumorale objective chez 57,5 % des sujets inclus, 40,0 % de ces réponses étant des réponses complètes. La durée médiane de la réponse est de 43,9 mois. Quant à l'évaluation de la survie sans progression et de la survie globale, les résultats sont difficilement interprétables en l'absence de comparateur et l'ampleur de l'effet est incertaine.
- Les cliniciens estiment que le profil d'innocuité est globalement acceptable et gérable.
- Deux comparaisons indirectes ont été appréciées, comparant l'association tafasitamab/lénalidomide au R-GemOx, entre autres. Plusieurs limites importantes font que l'INESSS ne peut conclure sur l'efficacité différentielle entre les 2 traitements.
- Les cliniciens consultés estiment que l'association tafasitamab/lénalidomide procure des bénéfices aux patients atteints d'un LDGCB R/R, même si l'ampleur de l'effet par rapport aux traitements utilisés ne peut être déterminée. Ils sont d'avis que cette thérapie se distingue notamment par la durée de la réponse qu'elle procure chez ceux qui obtiennent une réponse complète, ainsi que par son mécanisme d'action différent.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition par cycle de 28 jours de l'association tafasitamab/lénalidomide varie entre 11 679 et 29 238 $. Il est supérieur à celui des régimes de chimiothérapies à base de rituximab qui, eux, varient de 2 886 à 4 264 $. De plus, ce traitement s'administre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité importante, contrairement aux comparateurs qui ont une durée maximale d'environ 4 mois.
- Pour évaluer l'efficience, une analyse coût-utilité a été retenue. En raison de l'incertitude clinique, 3 scénarios exploratoires ont été générés. En fonction de la taille des bienfaits de l'association tafasitamab/lénalidomide par rapport aux régimes de polychimiothérapies, son RCUI moyen varie de 265 000 à 282 000 $/QALY gagné. Dans le cas où aucun bénéfice clinique n'est reconnu à l'association tafasitamab/lénalidomide, le différentiel de coût est estimé à environ 20 000 $ pour une différence en QALY avoisinant 0. L'efficience du traitement ne peut donc pas être reconnue.

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

- Faute de données robustes, l'efficience de l'association tafasitamab/lénalidomide par rapport aux CAR-T n'est pas connue.
- Une réduction du prix du tafasitamab de 53 et 66 % doit être appliquée pour atteindre un RCUI de 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné, respectivement, selon le scénario. Pour avoir un différentiel de coût nul dans le cas où aucun bénéfice n'est reconnu au traitement, il faudrait une réduction du prix du tafasitamab d'environ 11 %.

Conséquence sur la population et le système de santé et des services sociaux

- L'utilisation des ressources pourrait varier par rapport à ce qu'exigent les divers traitements actuellement utilisés pour la prise en charge du LDGCB R/R, en raison notamment de la fréquence d'administration accrue en début de traitement et de la durée de traitement à long terme du tafasitamab.
- Des coûts d'environ 33,7 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des 3 premières années suivant l'inscription du tafasitamab. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 264 patients seraient traités pendant cette période.

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 Minjuvi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire (R/R).

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que l'étude de phase II L-MIND, qui témoigne de l'efficacité de l'association tafasitamab/lénalidomide, est un essai de faible qualité méthodologique. Les résultats de cette étude indiquent que près de 60 % des sujets ont obtenu une réponse tumorale objective, 40 % de ces réponses étant des réponses complètes, avec une durée médiane de la réponse de 43,9 mois. En dépit des limites méthodologiques soulevées, les membres estiment que les résultats sont cliniquement significatifs et très intéressants.
- En l'absence de comparateur et en raison des limites importantes des comparaisons indirectes présentées, il est difficile de statuer sur l'efficacité différentielle de l'association tafasitamab par rapport aux traitements utilisés. Toutefois, les membres considèrent que la durée de la réponse semble nettement plus longue avec cette thérapie. Le besoin de santé important contrebalance en quelque sorte les incertitudes liées à la faiblesse de la preuve. De plus, bien que la fréquence d'effets indésirables de grade ≥ 3, le profil d'innocuité semble somme toute globalement acceptable considérant la nature connue de ces effets et du fait qu'ils peuvent être pris en charge.
- Le besoin de santé à combler pour les patients atteints d'un LDGCB R/R est très grand. En raison de son mécanisme d'action distinctif des autres thérapies utilisées et de la durée de la réponse qu'elle procure chez les répondeurs, les membres sont d'avis que l'association tafasitamab/lénalidomide pourrait répondre, à tout le moins en partie, au besoin de santé évoqué.

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

- En ce qui concerne l'efficience du tafasitamab en association avec la lénalidomide, les membres remarquent que tous les scénarios exploratoires générés sont très défavorables, et ce, même en lui présumant des bienfaits cliniques importants. Son coût de traitement élevé est en cause et ne peut être justifié. D'ailleurs, ils remarquent qu'avant d'évaluer une réponse au traitement, un important coût (□ $ pour les 3 premiers cycles de traitement) devra être assumé par les établissements de santé.
- L'impact sur les patients et sur l'organisation des services dans les cliniques d'oncologie sera élevé, car de nombreux déplacements sont requis. Les 1res semaines nécessitent 2 déplacements, puis il y a une réduction progressive de la fréquence jusqu'à 1 fois toutes les 2 semaines, et ce, aussi longtemps que le patient répond au traitement. À titre comparatif, le schéma R-GemOx se donne 1 fois toutes les 2 semaines pour un maximum de 6 à 8 cycles.
- L'impact budgétaire net sur les établissements de santé est élevé, en raison du coût d'acquisition du tafasitamab et de la population admissible importante.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Minjuvi[MC] pour le traitement du LDGCB R/R constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Revlimid[MC] et versions génériques

Par souci de concordance, advenant l'inscription du tafasitamab, une indication reconnue devrait être ajoutée sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la lénalidomide. L'indication reconnue proposée pour le traitement du LDGCB R/R serait la suivante :

- pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire, selon l'indication reconnue pour le tafasitamab.

  Le traitement est autorisé pour un maximum de 12 cycles de 28 jours.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et coll**. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. CMAJ 2022;194(17):E601-e7.
- **Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et coll.** Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016;174(1):43-56.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll**. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(5):579-86.
- **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et coll.** Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte. Blood 2010;116(12):2040-5.
- **Cordoba R, Prawitz T, Westley T, et coll.** Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. Adv Ther 2022;39(6):2668-87.
- **Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, et coll**. Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 2021;106(9):2417-2426.

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

- **Food and Drug Administration (FDA),** 31 juillet 2020. Multi-disciplinary Review and Evaluation Report Monjovi (tafasitamab-cxix) [En ligne. Page consultée le 5 août 2022]. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761163Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- **Haute autorité de santé (HAS),** 30 mars 2022, Avis de la Commission de la Transparence relatif à MINJUVI (tafasitamab) [En ligne. Page consultée le 5 août 2022]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Axicabtagene ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Québec. Qc: INESSS;2019a Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Yescarta_Avis_Cav.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Breyanzi^MC – Lymphome à grandes cellules B. Québec, Qc. INESSS, juin 2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2022/Breyanzi_2022_06.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire**.** Québec, Qc : INESSS;2019b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Avis_Kymriah_LDGCB.pdf.
- **Mounier N, El-gnaoui T, Canioni D, et coll.** Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in refractory/relapsed patients with diffuse large B-cell lymphoma who are note candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma study association trial. Haematologica 2013;98(11):1726-31.
- **National Cancer Institute.** Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: NHL – Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). [En ligne. Page consultée le 29 septembre 2022] https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html.
- **National Institute of Health and Care Excellence**. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. In. *Technology appraisal guidance [TA649]* 2020.
- **Nowakowski GS, Yoon DH, Peters A, et coll.** Improved Efficacy of Tafasitamab plus Lenalidomide versus Systemic Therapies for Relapsed/Refractory DLBCL: RE-MIND2, an Observational Retrospective Matched Cohort Study. Clin Cancer Res 2022.
- **Salles G, Duell J, González Barca E, et coll.** Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma **(L-MIND):** a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(7):978-988.
- **Vaidya R et Witzig TE.** Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. Ann Oncol 2014;25(11):2124-33.
- **Zawam H, Edesa W, Alrefai S, et coll.** Third line in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma and agressive non-Hodgkin lymphoma after 2nd line ESHAP or GEMOX. Research Oncol 2018;14(1):17-20.
- **Zinzani PL, Rodgers T, Marino D, et al. RE-MIND**: Comparing tafasitamab + lenalidomide (L-MIND) with a real-world lenalidomide monotherapy cohort in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021 Nov 15;27(22):6124-6134.

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

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

MVASI[MC]

Glioblastome

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Mvasi
Dénomination commune : Bevacizumab
Fabricant : Amgen
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 25 mg/ml (4 ml et 16 ml)

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 Mvasi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du glioblastome récidivant, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Mvasi[MC] est un médicament biosimilaire du bevacizumab, dont le produit de référence est Avastin[MC]. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain et en neutralise l'activité biologique. Mvasi[MC] s'administre par perfusion intraveineuse et est notamment indiqué en association avec la lomustine pour le traitement des patients atteints d'un glioblastome, en cas de récidive ou de progression de la maladie malgré un traitement préalable. Mvasi[MC], de même que 3 autres biosimilaires du bevacizumab (Abevmy[MC], Bambevi[MC]

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

et Zirabev[MC]), sont actuellement inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* à certaines conditions pour le traitement du cancer colorectal, du cancer de l'ovaire et du carcinome hépatocellulaire. La valeur thérapeutique d'Aybintio[MC], autre biosimilaire du bevacizumab, a récemment été reconnue par l'INESSS pour ces indications, mais la décision du ministre concernant son inscription a été reportée.

La lomustine (CeeNU[MC]) est un agent alkylant utilisé en chimiothérapie, qui s'administre par voie orale. Elle est notamment indiquée pour le traitement des tumeurs cérébrales suivant une chirurgie, une radiothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Elle figure, sans condition, sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Mvasi[MC], en association avec la lomustine, pour le traitement du glioblastome.

Selon le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 5 juin 2019. Il vient confirmer que Mvasi[MC] et Avastin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité. Toutefois, puisque le produit de référence Avastin[MC] n'a jamais été évalué par l'INESSS pour cette indication, les présents travaux incluent des données portant sur Avastin[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le glioblastome est le type le plus courant et le plus agressif de tumeur cérébrale primaire maligne, représentant 12 à 15 % des tumeurs intracrâniennes et 50 à 60 % des tumeurs astrocytaires (Fondation canadienne des tumeurs cérébrales 2022). L'Agence de la santé publique du Canada a estimé qu'au cours de l'année 2021, 1 754 nouveaux cas de glioblastomes ont été diagnostiqués au Canada (à l'exception du Québec) (Walker 2021). Ce cancer affecte principalement les adultes, avec une incidence maximale entre 45 et 75 ans, et touche plus souvent les hommes que les femmes (Fondation canadienne des tumeurs cérébrales). La plupart de ces tumeurs surviennent dans les hémisphères cérébraux, mais elles peuvent également se développer dans d'autres structures du système nerveux central comme le tronc cérébral ou la moelle épinière (Fondation canadienne des tumeurs cérébrales). Les symptômes associés au glioblastome dépendent davantage de l'emplacement de la tumeur que de ses propriétés pathologiques. Selon la localisation de la tumeur, les symptômes peuvent apparaître rapidement ou survenir plus tardivement lorsqu'elle atteint une taille plus importante. La céphalée, l'un des symptômes le plus fréquemment observés, est causée majoritairement par la pression accrue de la tumeur sur le cerveau et, parfois, par un œdème cérébral vasogénique. Les autres symptômes incluent notamment les nausées, les convulsions et la détérioration progressive des fonctions neurologiques (Fondation canadienne des tumeurs cérébrales). Le pronostic associé au glioblastome est très sombre; au Canada, dans la période de 2010 à 2015, le taux de survie à 5 ans des patients chez qui un glioblastome est diagnostiqué est estimé à 7 % (Smith 2019).

Le glioblastome est un cancer difficile à traiter en raison de la forte résistance des cellules tumorales aux traitements conventionnels, de la toxicité des traitements, de la capacité limitée du cerveau à se réparer

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

et de la barrière hématoencéphalique empêchant les médicaments de pénétrer dans le cerveau. La gestion optimale de cette pathologie reste controversée en raison de la survie globale relativement courte des patients, de la morbidité liée au glioblastome et des comorbidités liées à l'âge. Au Canada, le traitement initial implique une résection maximale de la tumeur, suivie d'une radiothérapie concomitante avec le témozolomide, et du témozolomide en traitement d'entretien (Easaw 2011, Tan 2020). Toutefois, le glioblastome récidive dans les 6 mois dans la plupart des cas (Tan 2020). Pour le traitement de la maladie récidivante, aucune norme de soins n'est établie. Néanmoins, les options de traitement dans ce contexte comprennent la résection chirurgicale, généralement possible chez le quart des personnes, diverses thérapies systémiques ou, exceptionnellement, la réirradiation. La chimiothérapie est l'approche le plus couramment utilisée actuellement pour traiter la récidive des glioblastomes. Malgré le manque d'études de phase III appuyant leur efficacité, les principaux régimes utilisés sont la lomustine administrée en monothérapie, la lomustine administrée en association avec la procarbazine et la vincristine (PCV) et une réutilisation du témozolomide, tous figurant sans condition sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

Besoin de santé

Le glioblastome est une maladie induisant des limitations fonctionnelles importantes et est associé à une courte survie. Bien qu'aucune norme de soins ne soit établie pour le traitement de la maladie récidivante, l'administration de thérapies systémiques, particulièrement la chimiothérapie, constitue l'approche la plus couramment utilisée actuellement. La plupart de ces thérapies ont toutefois une efficacité limitée, une toxicité élevée et n'ont pas été étudiées dans des études de phase III de bonne qualité. Ainsi, chez les patients atteints d'un glioblastome récidivant après un traitement de chimioradiothérapie standard, il existe un besoin important de nouvelles options de traitement bien tolérées pouvant prolonger leur vie et améliorer ou maintenir leur qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude EORTC 26101 (Wick 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse (Ren 2021) ainsi qu'une comparaison indirecte (McBain 2021).

L'étude de phase II BELOB (Taal 2014), également soumise par le fabricant, n'a pas été jugée pertinente dans les présents travaux compte tenu du nombre restreint de patients inclus et du fait qu'elle a servi à générer les hypothèses pour la réalisation de l'étude de phase III EORTC26101.

<u>Étude EORTC 26101</u>

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du bevacizumab, en association avec la lomustine, à celles de la lomustine en monothérapie pour le traitement du glioblastome. Il a été réalisé sur 437 patients atteints d'un glioblastome et ayant connu une 1re progression de la maladie après une chimioradiothérapie standard comprenant le témozolomide. Pour être admis, les patients devaient notamment présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'établissement de soins, le statut de performance selon l'ECOG (0 ou ≥ 1), l'utilisation d'un corticostéroïde (oui ou non) et le diamètre tumoral le plus élevé (≤ 40 ou > 40 mm). Les patients ont été répartis en 2 groupes, selon un ratio 2:1, pour recevoir l'un des traitements suivants :

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

- bevacizumab par perfusion intraveineuse à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, en association avec la lomustine par voie orale à raison de 90 mg/m^2 (dose maximale de 160 mg) toutes les 6 semaines. En l'absence de toxicité hématologique de grade 2 ou plus au cours du 1er cycle de traitement, la dose de lomustine pouvait être augmentée à 110 mg/m^2 (dose maximale de 200 mg) pour les cycles subséquents;
- lomustine par voie orale à raison de 110 mg/m^2 (dose maximale de 200 mg) toutes les 6 semaines.

Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Suivant la progression de la maladie, les patients pouvaient recevoir des thérapies subséquentes au choix de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la survie sans progression, la réponse tumorale objective, la qualité de vie et la fonction neurocognitive. La réponse tumorale objective a été évaluée selon les critères modifiés d'évaluation *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO) (Wen 2010, Radbruch 2012). La qualité de vie a été mesurée à l'aide des outils validés *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30* items (EORTC QLQ-C30) et *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Brain Neoplasm* (EORTC QLQ-BN20). La fonction neurocognitive a été évaluée à l'aide du *Hopkins Verbal Learning Test–Revised* (HVLT-R), du *Trail Making Test A and B*, et du test *Controlled Oral Word Association* (COWA). Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 13,6 mois dans le groupe bevacizumab/lomustine et de 15,3 mois dans le groupe lomustine en monothérapie, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude EORTC 26101 (Wick 2017)

Paramètre d'évaluation	Association bevacizumab/lomustine (n = 288)	Lomustine (n = 149)	RRI (IC95 %) valeur p
Survie médiane globale	9,1 mois	8,6 mois	0,95 (0,74 à 1,21) p = 0,65[a]
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	4,2 mois	1,5 mois	0,49 (0,39 à 0,61) p < 0,001[b]
Réponse tumorale objective évaluée par les investigateurs[c]	(n = 260) 41,5 %	(n = 137) 13,9 %	nd
Survie globale à 9 mois[d]	51,2 %	47,5 %	nd
Survie globale à 12 mois[d]	31,5 %	34,1 %	nd

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

a Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif selon le seuil de signification unilatéral prédéterminé de 0,025.

b Résultat de nature descriptive, puisqu'aucune différence statistiquement significative n'a été notée sur le paramètre principal (survie globale).

c Proportion de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères modifiés d'évaluation *Response assessment in neuro-oncology* (RANO) (Wen 2010, Radbruch 2012).

d Résultats exprimés en proportion de patients.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.

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

- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, telles l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, le devis ouvert n'influence pas le paramètre principal (survie globale) compte tenu de son caractère objectif.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments pertinents, excepté pour le diamètre tumoral, qui n'a pas de valeur pronostique, selon les cliniciens consultés.
- Le statut mutationnel du gène de l'isocitrate déhydrogénase (IDH) des patients n'est pas présenté. Compte tenu du pronostic favorable des glioblastomes sans mutation IDH, un débalancement à cet égard entre les groupes pourrait influencer les résultats.
- Bien que les critères d'inclusion mentionnent que les patients devaient présenter une récidive sans équivoque au moins 3 mois après la radiothérapie, le phénomène de pseudoprogression, soit un schéma d'imagerie imitant la progression tumorale sans qu'il y en ait véritablement, ne peut être complètement écarté.
- Les caractéristiques initiales connues des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal, la survie globale, est jugé pertinent.
- Le nombre de patients est suffisant et la durée du suivi est adéquate pour évaluer la survie globale.
- Étant donné que l'étude porte sur Avastin[MC], lequel est une propriété de Roche, certaines informations n'ont pas été fournies par le fabricant de Mvasi[MC], dont le plan statistique détaillé, ce qui limite l'évaluation.

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

- En l'absence de standard de soins pour la maladie récidivante, la lomustine en monothérapie est considérée comme un comparateur acceptable, puisqu'elle peut être employée en pratique, bien que son niveau d'utilisation semble variable entre les centres et les cliniciens.
- Les patients inclus étaient d'un âge médian de 57,7 ans et 60,6 % étaient des hommes. La plupart présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (34,1 %) ou 1 (55,1 %). Au total, près de 20 % des patients avaient subi une intervention chirurgicale à la progression de la maladie et environ la moitié recevaient un corticostéroïde.
- De l'avis des experts consultés, la population étudiée est en meilleure condition globale que celle traitée au Québec pour un glioblastome récidivant. En effet, ils rapportent qu'une proportion beaucoup plus importante de patients avec un statut de performance selon l'ECOG de 2 est traitée en pratique, alors que ces patients répondent généralement moins bien aux traitements que ceux présentant un ECOG de 0 ou 1.

L'étude EORTC 20101 n'a pas atteint son objectif principal, soit de démontrer que l'ajout du bevacizumab à la lomustine améliore la survie globale des patients atteints d'un glioblastome récidivant. En effet, après la survenue de 329 décès, soit le décès de 75,3 % de la population totale, aucune différence statistiquement significative sur la survie globale n'a été observée entre la thérapie combinant le bevacizumab à la lomustine et la lomustine en monothérapie. La proportion de patients en vie à 9 et 12 mois est similaire entre les groupes. La forte proportion de patients ayant reçu des thérapies subséquentes à la progression de la maladie (53 % des patients du groupe bevacizumab/lomustine et 65,9 % de ceux du groupe lomustine en monothérapie) pourrait avoir influencé ces résultats, mais l'ampleur de leurs répercussions sur les résultats ne peut être estimée. Étant donné que la combinaison bevacizumab/lomustine ne s'est pas avérée statistiquement plus efficace que la lomustine en

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

monothérapie, les résultats des paramètres d'évaluation secondaires ne peuvent être interprétés que de manière descriptive.

Les résultats suggèrent que le bevacizumab, en association avec la lomustine, prolonge la survie médiane sans progression de 2,7 mois par rapport à la lomustine en monothérapie, lorsqu'évaluée sans insu par les investigateurs. Toutefois, comme mentionné dans la monographie de produit de Mvasi[MC], une analyse rétrospective réalisée à l'insu par un comité central chez les sujets pour lesquels des renseignements sur le diagnostic étaient disponibles (91,2 et 95,3 % des patients ayant reçu respectivement l'association bevacizumab/lomustine et la lomustine en monothérapie) indique une survie médiane sans progression de 2,8 mois avec la thérapie combinée et de 1,5 mois avec la lomustine en monothérapie, soit une différence entre les groupes de 1,3 mois. Les experts rapportent que, sans bénéfice sur la survie globale, la survie sans progression est un paramètre difficile à interpréter, particulièrement avec le bevacizumab étant donné que ce dernier est reconnu pour masquer une progression de la maladie à l'imagerie.

Les résultats suggèrent également que, parmi les patients présentant une maladie mesurable, le taux de réponse tumorale objective est plus élevé avec l'association bevacizumab/lomustine, par rapport à la lomustine en monothérapie. Les réponses tumorales objectives rapportées étaient principalement des réponses partielles. L'analyse de Santé Canada mentionnée dans la monographie de produit de Mvasi[MC] indique toutefois des taux de réponse tumorale objective plus faibles que ceux présentés dans la publication (26 % dans le groupe bevacizumab/lomustine contre 6 % dans le groupe lomustine en monothérapie).

Dans l'étude EORTC 26101, l'ajout du bevacizumab n'a pas prévenu l'utilisation des corticostéroïdes. Toutefois, comme mentionné dans la monographie de produit de Mvasi[MC], parmi les patients qui prenaient des corticostéroïdes au début de l'étude (50,5 % dans le groupe bevacizumab/lomustine et 49,7 % dans le groupe lomustine), ceux ayant cessé la prise de leur corticostéroïde sont plus nombreux dans le groupe bevacizumab/lomustine (23,1 % contre 12,2 %).

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sur la qualité de vie et la fonction neurocognitive à la semaine 36. Notons que les taux de complétion des questionnaires et des évaluations neurocognitives diminuaient rapidement dans le temps, ce qui limite l'interprétation de ces résultats.

En ce qui a trait à l'innocuité, les taux d'effets indésirables liés au traitement et d'effets indésirables de grade 3 ou plus ont été plus élevés avec l'association bevacizumab/lomustine, par rapport à la lomustine en monothérapie (85,2 % contre 53,1 % et 63,6 % contre 38,1 %). Comme rapporté dans la monographie de Mvasi[MC], les événements indésirables de grade 3 le plus fréquemment signalés étaient l'hypertension (15,1 %), les convulsions (6,1 %), la fatigue (5,0 %), l'embolie pulmonaire (4,7 %), la dyspnée (2,2 %) et les infections pulmonaires (2,2 %). Par ailleurs, au cours de l'essai, 18,7 % des patients ayant reçu l'association bevacizumab/lomustine (n = 53) ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable, par rapport à 10,2 % des patients ayant reçu la lomustine en monothérapie (n = 15). Au total, 5 décès liés aux effets indésirables ont été signalés avec l'association bevacizumab/lomustine, par rapport à 1 avec la lomustine en monothérapie. Notons que l'exposition médiane des patients ayant reçu l'association bevacizumab/lomustine a été 3 fois plus importante que celle des patients ayant reçu la lomustine (3 cycles contre 1 cycle), ce qui pourrait avoir influencé les résultats d'innocuité. Néanmoins, les résultats

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

de l'étude EORTC 26101 suggèrent que l'ajout du bevacizumab à la lomustine ajoute une toxicité pour les patients.

Méta-analyse

Afin d'explorer davantage l'efficacité du bevacizumab, en association avec la lomustine, pour le traitement du glioblastome récidivant, le fabricant a soumis une méta-analyse (Ren 2021) comprenant 6 études comparatives portant sur cette combinaison (Brandes 2019, Heiland 2016, Jakobsen 2018, Taal 2014, Weathers 2016, Wick 2017), dont 4 sont des essais contrôlés à répartition aléatoire.

Les éléments clés relevés lors de l'évaluation de cette méta-analyse sont les suivants :

- L'évaluation de l'hétérogénéité des populations est limitée par la quantité restreinte d'information présentée quant aux caractéristiques des patients inclus.
- Plusieurs facteurs pronostics de la maladie ne sont pas rapportés, ce qui génère de l'incertitude quant à la comparabilité des populations entre les études incluses.
- Le nombre de patients inclus dans certaines des études est très faible.
- Le dosage de l'association bevacizumab/lomustine diffère entre les études incluses, ce qui pourrait affecter son efficacité, particulièrement pour les études de Weathers 2016 et de Heiland 2016 qui utilisent le bevacizumab à faible dose (5 mg/kg toutes les 3 semaines).
- Les intentions de traitement pour lesquelles l'association bevacizumab/lomustine est utilisée diffèrent entre les études, ce qui pourrait affecter les résultats, particulièrement pour l'étude de Heiland 2016 qui évalue le traitement en 3e intention du glioblastome récidivant.

Les données groupées suggèrent que l'association bevacizumab/lomustine prolonge la survie globale par rapport à l'ensemble des comparateurs considérés (bevacizumab en monothérapie, lomustine en monothérapie et bevacizumab/irinotécan). Toutefois, les analyses de sous-groupes rapportent des conclusions variables en fonction du comparateur et du dosage considéré. Par exemple, l'ajout du bevacizumab à la lomustine ne semble pas améliorer la survie globale par rapport à la lomustine en monothérapie ni par rapport à l'association bevacizumab/irinotécan, mais semble améliorer la survie globale par rapport au bevacizumab en monothérapie.

En raison des limites que comporte cette méta-analyse, aucun gain de survie globale en faveur de l'association bevacizumab/lomustine ne peut être retenu.

Comparaison indirecte

Afin d'estimer l'efficacité et l'innocuité de diverses thérapies pour le traitement du glioblastome après une 1re récidive, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) publiée par le groupe Cochrane (McBain 2021). Les analyses sont réalisées à partir de 42 études, dont 34 essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA), et portent sur 11 différents traitements, lesquels incluent des combinaisons et des monothérapies. Étant donné que la lomustine en monothérapie est le traitement le plus commun dans la littérature, elle a été utilisée comme traitement de référence dans les analyses. Les paramètres d'intérêt évalués sont la survie globale, la survie sans progression et l'incidence d'effets indésirables graves.

Les éléments clés relevés lors de l'évaluation de cette MAenR sont les suivants :

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

- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés.
- Les essais inclus sont principalement des études de phase II.
- Les risques de biais ont été évalués selon une méthodologie reconnue. Les ECRA ont été jugés être à faible risque de biais, tandis que les essais contrôlés non randomisés ont été jugés être à haut risque de biais.
- L'hétérogénéité entre les études a été évaluée en comparant les caractéristiques de base des patients ainsi que par des tests statistiques.
- La MAenR a été réalisée selon un modèle à effet aléatoire, ce qui considère l'hétérogénéité des populations.
- Aucune donnée n'a été relevée quant au traitement par le témozolomide ou le PCV, 2 traitements de sauvetage utilisés en pratique clinique.

Selon les résultats de la MAenR, la survie médiane globale des différents traitements évalués varie de 5,5 à 12,6 mois, et la survie médiane sans progression varie de 1,5 à 4,2 mois. Aucune preuve de bonne qualité n'indique qu'une des interventions serait plus efficace que la lomustine en monothérapie.

Dans cette MAenR, 3 études portent sur l'association bevacizumab/lomustine (Brandes 2018, Taal 2014 et Wick 2017). Les résultats indiquent que l'ajout du bevacizumab à la lomustine n'améliore pas la survie globale par rapport à la lomustine en monothérapie (preuve de certitude modérée), mais qu'il pourrait prolonger la survie sans progression (preuve de faible certitude). Toutefois, l'association bevacizumab/lomustine est associée à un risque significativement plus élevé d'effets indésirables graves (preuve de certitude élevée).

Perspective du patient
Au cours l'évaluation de Mvasi[MC], l'INESSS n'a reçu aucune communication de patients ou d'associations de patients.

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

Les cliniciens soulignent l'ampleur du besoin non comblé en glioblastome récidivant. Ils rapportent qu'alors que pratiquement tous les patients vont développer une récidive après la chimioradiothérapie, les options thérapeutiques disponibles pour la maladie récidivante sont limitées, peu efficaces et non appuyées par des études de phase III.

Compte tenu des données encourageantes obtenues avec l'association bevacizumab/lomustine dans l'étude de phase II BELOB, l'absence d'un gain de survie globale démontré dans l'étude confirmatoire de phase III EORTC 26101 est jugée décevante par les cliniciens. En l'absence de gain démontré sur la survie globale et sur la qualité de vie, certains cliniciens estiment que l'étude EORTC 26101 ne fournit pas d'argument suffisant pour appuyer l'efficacité de l'association bevacizumab/lomustine pour le traitement de la progression tumorale. Ils évoquent également que l'incapacité à distinguer avec certitude une progression tumorale d'une pseudoprogression limite grandement l'interprétation des résultats. À

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

l'opposé, d'autres cliniciens estiment que le gain de survie globale en faveur de l'association bevacizumab/lomustine dans l'étude EORTC 26101 est probablement masqué par l'ampleur de l'utilisation du bevacizumab chez les patients du groupe lomustine. Ces cliniciens considèrent que l'association bevacizumab/lomustine pourrait être bénéfique à certains patients, particulièrement dans le contexte où les options thérapeutiques sont limitées et peu efficaces.

Certains cliniciens considèrent que l'ajout du bevacizumab à la lomustine est associé à une toxicité assez importante, particulièrement dans le contexte où son efficacité n'est pas clairement démontrée. Toutefois, de l'avis d'autres cliniciens, bien que l'incidence d'effets indésirables soit plus élevée avec l'association bevacizumab/lomustine, ceux-ci ne représentent pas une source d'inquiétude majeure compte tenu de la courte survie des patients. Selon leur expérience clinique, le bevacizumab n'est pas associé à des complications importantes et très peu de patients doivent le cesser en raison de sa toxicité. Par ailleurs, ils estiment que l'exposition 3 fois plus importante au bevacizumab par rapport à la lomustine en monothérapie explique les résultats observés dans l'étude EORTC 26101.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le glioblastome récidivant est associé à une courte survie.
- Il existe un besoin important de nouvelles options de traitement bien tolérées pouvant prolonger la vie et améliorer ou maintenir la qualité de vie des patients.
- L'ajout du bevacizumab à la lomustine n'améliore pas significativement la survie globale des patients ni leur qualité de vie. Bien que l'association bevacizumab/lomustine semble prolonger légèrement la survie sans progression, ce résultat est difficile à interpréter et n'est pas nécessairement fiable avec le bevacizumab.
- L'association bevacizumab/lomustine est associée à une toxicité élevée par rapport à la lomustine en monothérapie. Les événements indésirables de grade 3 ou plus le plus fréquemment rapportés avec cette association incluent l'hypertension, les convulsions, la fatigue, l'embolie pulmonaire, la dyspnée et les infections pulmonaires.
- Les résultats d'une MAenR récente publiée par le groupe Cochrane rapportent qu'aucune évidence de bonne qualité n'indique qu'une des interventions évaluées, y compris l'association bevacizumab/lomustine, serait plus efficace que la lomustine en monothérapie.
- Aucune donnée ne permet de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association bevacizumab/lomustine à celles du témozolomide ou du PCV, 2 traitements de sauvetage utilisés en pratique clinique.
- Certains cliniciens estiment que l'étude EORTC 26101 ne fournit pas d'argument suffisant pour appuyer l'efficacité de l'association bevacizumab/lomustine pour le traitement du glioblastome récidivant. Ils évoquent également que l'incapacité à distinguer avec certitude une progression tumorale d'une pseudoprogression limite grandement l'interprétation des résultats. À l'opposé, d'autres cliniciens considèrent que l'association bevacizumab/lomustine peut être bénéfique à certains patients, particulièrement dans le contexte où les options thérapeutiques sont limitées et peu efficaces. Par ailleurs, leur expérience ne relève aucune complication majeure avec l'utilisation du bevacizumab.

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

- L'absence de communications de patients ou d'association de patients ne permet pas de présumer de leur intérêt ni de leurs perceptions de l'efficacité et de l'innocuité de l'association bevacizumab/lomustine.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association bevacizumab/lomustine n'est pas reconnue pour le traitement du glioblastome récidivant.

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

Motifs de la position unanime

- En l'absence d'un bénéfice démontré sur la survie globale et la qualité de vie, les membres estiment que les données actuelles sont insuffisantes pour reconnaître des bénéfices cliniques à l'association bevacizumab/lomustine pour le traitement du glioblastome récidivant. Par ailleurs, ils considèrent que l'interprétation des résultats est limitée par l'incapacité de distinguer avec certitude une progression d'une pseudoprogression.
- Les membres estiment que l'ajout du bevacizumab à la lomustine est associé à une toxicité supplémentaire assez importante pour les patients, particulièrement dans le contexte où son efficacité n'est pas démontrée.
- Les membres reconnaissent l'ampleur du besoin non comblé en glioblastome récidivant. Toutefois, ils jugent que l'association bevacizumab/lomustine ne le comble pas.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amgen Canada Inc.** Monographie de produit MVASI[MC]. Mississauga; janvier 2021.
- **Brandes AA, Gil-Gil M, Saran F, et coll.** A randomized phase II trial (TAMIGA) evaluating the efficacy and safety of continuous bevacizumab through multiple lines of treatment for recurrent glioblastoma. Oncologist. 2019;24:521–8.
- **Easaw JC, Mason WP, Perry J, et coll.** Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. Curr Oncol 2011;18(3): e126-36.
- **Fondation canadienne des tumeurs cérébrales.** Glioblastome. 2022 Disponible à : https://www.braintumour.ca/fr/types_de_tumeurs_cerebrales/glioblastome/
- **Heiland DH, Masalha W, Franco P, et coll.** Progression-free and overall survival in patients with recurrent Glioblastoma multiforme treated with last-line bevacizumab versus bevacizumab/lomustine. J Neurooncol. 2016;126:567–75.
- **Jakobsen JN, Urup T, Grunnet K, et coll.** Toxicity and efficacy of lomustine and bevacizumab in recurrent glioblastoma patients. J Neurooncol. 2018;137:439–46.
- **McBain C, Lawrie TA, Rogozinska E, et coll.** Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5(1):CD013579.
- **Radbruch A, Lutz K, Wiestler B, et coll.** Relevance of T2 signal changes in the assessment of progression of glioblastoma according to the Response Assessment in Neurooncology criteria. Neuro Oncol 2012;14:222-9.
- **Ren X, Ai D, Li T, et coll.** Effectiveness of lomustine combined with bevacizumab in glioblastoma: a meta-analysis. Front Neurol. 2021;11:603947.
- **Smith T, Yuan Y, Walker EV, et coll.** Registre canadien des tumeurs cérébrales (RCTC) : Rapport de taux de survie 2010-2015. 2019. Disponible à : https://registretumeurscerebrales.ca/survival-report/

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

- **Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et coll.** Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(9):943-53.
- **Tan AC, Ashley DM, Lopez GY, et coll.** Management of glioblastoma: State of the art and future directions. CA Cancer J Clin 2020;70(4):299-312.
- **Walker EV, Zakaria D, Yuan Y, et coll.** Registre canadien des tumeurs cérébrales (RCTC) : Rapport d'incidence (2013-2017) et de mortalité (2014-2018). 2021. Disponible à : https://registretumeurscerebrales.ca/rapport-dincidence-et-de-mortalite/
- **Weathers SP, Han X, Liu DD, et coll.** A randomized phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine (CCNU) in adults with recurrent glioblastoma. J Neuro Oncol. 2016;129:487–94.
- **Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et coll.** Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. J Clin Oncol 2010;28:1963-72.
- **Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et coll.** Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. N Engl J Med. 2017;377(20):1954-63.

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

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

ROZLYTREK[MC]

Tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Rozlytrek
Dénomination commune : Entrectinib
Fabricant : Roche
Forme : Capsule
Teneurs : 100 mg et 200 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 Rozlytrek[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs solides extracrâniennes porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* (récepteur tyrosine kinase neurotrophique), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'entrectinib est un inhibiteur sélectif, à prise orale, de l'activité tyrosine kinase des récepteurs ALK (kinase du lymphome anaplasique), ROS1 (proto-oncogène 1 c-ROS) et TRK (récepteurs kinases à tropomyosine) A, B, C. Les protéines TRK sont impliquées dans le développement, la fonction, la survie et la prolifération des neurones et sont respectivement codées par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Des événements de fusion génique, qui résultent de réarrangements chromosomiques dans les gènes *NTRK*, entraînent la

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

formation de protéines chimériques TRK oncogènes. Ces dernières sont exprimées de façon aberrante et activent les voies de signalisation cellulaires intervenant dans la prolifération et la survie des cellules.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour l'entrectinib, dans l'attente des résultats supplémentaires permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « Le traitement des tumeurs solides extracrâniennes non résécables métastatiques ou localement avancées, y compris des métastases cérébrales, présentant une fusion du gène *NTRK* (neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK) sans mutation de résistance acquise connue chez les adultes lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Rozlytrek^MC par l'INESSS pour cette indication. Le fabricant demande une évaluation selon une approche agnostique. L'INESSS a précédemment émis un avis favorable pour l'inscription de Rozlytrek^MC sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutation du gène *ROS1* (INESSS 2020) et le ministre a décidé d'inscrire ce médicament sur les listes.

Il s'agit du 2e inhibiteur de l'activité tyrosine kinase des récepteurs TRK évalué par l'INESSS. La valeur thérapeutique du larotrectinib (Vitrakvi^MC) n'a pas été reconnue selon une approche agnostique. Toutefois, un caractère prometteur a été reconnu pour 2 sites tumoraux, soit le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous (INESSS 2021), sur la base des conditions suivantes :

- un grand besoin de santé en raison de la rareté de la maladie, de l'absence de traitement à l'intention visée, d'une efficacité modeste ou d'une toxicité élevée des options thérapeutiques disponibles et la faisabilité d'une étude de bonne qualité est également mise en cause;
- un nombre de patients supérieur ou égal à 35;
- un taux de réponse supérieur ou égal à 60 %.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer est une maladie grave. Il s'agit de la 1re cause de décès au Québec (Institut de la statistique du Québec). En 2021, il est estimé que 57 500 Québécois ont reçu un diagnostic de cancer et que 84 600 en sont décédés (Société canadienne du cancer 2021). La survie des patients atteints d'une tumeur solide varie grandement selon le type de cancer. Ainsi, certains cancers sont associés à une survie à 5 ans très élevée, notamment le cancer de la glande thyroïde (99 %). Dans le cas d'autres cancers, comme le cancer du pancréas (32 %), cette survie demeure faible.

Chaque cancer est caractérisé par l'acquisition d'altérations génétiques et épigénétiques (Amatu 2016, Lange 2018). Lorsque de telles altérations touchent quelques cibles génomiques clés (proto-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs) à l'intérieur d'une même cellule, celle-ci acquiert des propriétés propres au cancer, entre autres une capacité accrue de prolifération (Amatu, Lange). Une altération moléculaire qui est responsable de l'apparition et du maintien du cancer est dite oncogène pilote (*oncogenic driver*). Sa présence confère un avantage de croissance aux cellules cancéreuses, ce qui favorise leur sélection lors de la progression tumorale. Un oncogène passager (*oncogenic passenger*) est, quant à lui, présent dans le tissu tumoral où se trouve un oncogène pilote, mais il ne modifiera pas le fonctionnement de la cellule.

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

L'évaluation de l'entrectinib s'inscrit dans un nouveau paradigme pharmacologique issu de la médecine de précision, où l'altération génétique serait prédictive de la réponse à une thérapie ciblée, et ce, sans égard au type de tumeur. En conséquence, cette évaluation ne fait pas référence à un type de cancer particulier, mais cible plutôt tous les cancers extracrâniens au stade localement avancé ou métastatique et qui ne sont pas résécables, chez les adultes, lorsque la tumeur présente un réarrangement impliquant un gène *NTRK*. Ces réarrangements sont rares. En effet, des études ont montré que la fréquence globale des réarrangements *NTRK* varie de 0,27 à 0,31 % dans les cancers chez l'adulte (Gatalica 2019, Okamura 2018, Westphalen 2021, Rosen 2020, Solomon 2020). En ce qui a trait à la fréquence des réarrangements *NTRK* selon le site du cancer, elle est très faible dans certains cancers dont l'incidence est élevée, notamment le mélanome (0,21 à 0,54 %), le cancer du côlon (0,2 à 0,97 %) et le cancer du poumon (0,10 à 0,24 %) (Gatalica, Okamura, Westphalen, Rosen, Solomon). Elle est toutefois très élevée dans des cancers dont l'incidence est faible, notamment dans le cancer des glandes salivaires analogue au carcinome mammaire sécrétoire (93 à 100 %; Okamura) et le cancer du sein sécrétoire (92 %; Lassen 2019). Le seul type de cancer qui présente à la fois une incidence de la maladie et une fréquence du réarrangement *NTRK* relativement élevées est le cancer de la thyroïde; toutefois, la proportion de cas de ce cancer au stade métastatique au diagnostic est faible (3 %; Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]). Il est important de noter que le pronostic des patients ayant un cancer avec une fusion d'un gène *NTRK* n'est pas bien établi (Bazhenova 2021, Hibar 2022, Zhu 2022). Actuellement, les patients reçoivent des traitements anticancéreux qui ne ciblent pas l'altération génomique, celle-ci n'étant recherchée que chez certains patients. L'efficacité de ces traitements chez les patients atteints d'un cancer avec une fusion d'un gène *NTRK* n'a pas été étudiée, et ce, peu importe le site tumoral.

Besoin de santé

Le traitement des tumeurs solides de stade localement avancé non résécable ou métastatique a pour but de prolonger la vie, de retarder la progression de la maladie ou, du moins, de la contrôler, tout en maintenant une bonne qualité de vie. Les avancées thérapeutiques varient selon les différents sites tumoraux et, par conséquent, les options non ciblées et leurs bénéfices cliniques diffèrent d'un cancer à l'autre. Certains cancers, notamment les cancers du poumon et colorectal, ont des thérapies disponibles avérées efficaces pour prolonger la survie sans progression ou la survie globale aux stades localement avancé ou métastatique. En revanche, pour les sarcomes des tissus mous ou le cholangiocarcinome, par exemple, peu d'options thérapeutiques efficaces sont disponibles ou bien elles sont considérées comme trop toxiques. Le pronostic est moins favorable. Il existe un grand besoin de rendre disponibles de nouvelles thérapies plus efficaces et moins toxiques pour le traitement de tous les cancers au stade localement avancé ou métastatique, plus particulièrement lorsqu'il n'y a pas de traitement disponible ou qu'ils sont considérés comme insatisfaisants.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celles de Doebele 2020 (analyse principale, 31 mai 2018), de Demetri 2022 (analyse du 31 août 2020) et de Krzakowski 2022 (analyse du 2 août 2021), ainsi que des données de qualité de vie (Paz-Ares 2021) et des données non publiées sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant, a également été appréciée.

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

Les publications de Doebele, de Demetri et de Krzakowski présentent une analyse de données regroupées qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib. La population d'efficacité inclut respectivement 54, 121 et 150 adultes dans chacune de ces publications. Ils sont atteints d'une tumeur solide extracrânienne au stade localement avancé ou métastatique et porteuse d'une fusion documentée d'un gène *NTRK* provenant des études ALKA-372-001 (Drilon 2017), STARTRK-1 (Drilon) et STARTRK-2 (non publiée).

ALKA-372-001 est une étude de détermination posologique de phase I multicentrique, à devis ouvert et sans groupe comparateur. Elle a été réalisée sur des adultes atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique avec fusion d'un gène *NTRK*, *ROS1* ou *ALK*, pour laquelle soit il n'y a pas de traitement standard, soit ils n'y sont pas admissibles ou ils l'ont refusé. De plus, les sujets devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une espérance de vie d'au moins 3 mois. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité (toxicité limitant la dose du 1er cycle et dose maximale tolérée). Seul 1 patient satisfaisait aux critères d'inclusion de l'analyse regroupée et a été inclus dans celle-ci.

STARTRK-1 est une étude de phase I (détermination posologique et cohorte d'expansion), multicentrique, à devis ouvert et sans groupe comparateur. Elle a été réalisée sur des adultes atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, récidivante ou réfractaire, avec ou sans fusion d'un gène *NTRK*, *ROS1* ou *ALK*, pour laquelle soit il n'y a pas de traitement standard, soit les traitements sont considérés comme inappropriés ou intolérables. De plus, les sujets devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une espérance de vie d'au moins 3 mois. Le paramètre d'évaluation principal de la phase de détermination posologique est l'innocuité (toxicité limitant la dose du 1er cycle et dose maximale tolérée) et celui de la cohorte d'expansion est le taux de réponse tumorale objective (RTO). Seuls 2 sujets satisfaisaient aux critères d'inclusion de l'analyse regroupée et ont été inclus dans celle-ci.

STARTRK-2 est une étude de phase II, multicentrique, à devis ouvert et non comparative, menée sur des adultes atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*, *ROS1* ou *ALK*. Ceux-ci pouvaient avoir reçu ou non un traitement antérieur approprié au type de tumeur et au stade de la maladie. Les sujets devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2, une maladie mesurable et une espérance de vie d'au moins 4 semaines. Ils ont été répartis dans 3 cohortes selon l'altération génétique présente. Le paramètre d'évaluation principal est la RTO. Chacune des cohortes est évaluée séparément avec une méthodologie séquentielle en 2 étapes. Pour chacune, l'hypothèse nulle est rejetée si le taux de réponse est supérieur à 20 %. Soixante-cinq (analyse du 31 mai 2018), 118 (analyse du 3 août 2020) et 147 patients (analyse du 2 août 2021), ont été inclus dans l'analyse regroupée. Le recrutement des patients est encore actif.

Pour être inclus dans l'**analyse regroupée**, les patients devaient avoir reçu au moins une dose d'entrectinib, présenter une maladie mesurable pouvant être évaluée selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009) et avoir un suivi d'au moins 6 mois (analyse du 31 mai 2018) ou 12 mois (analyses du 31 août 2020 et du 2 août 2021), mais ne devaient pas avoir déjà reçu d'autres inhibiteurs TRK. Les patients atteints d'une tumeur primaire du système nerveux central (SNC) ont été exclus. L'entrectinib était administré par voie orale à raison d'une dose journalière de 600 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les 3 sujets inclus dans les études de phase I ont reçu une dose journalière plus élevée que

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

600 mg. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration de l'entrectinib pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la RTO et la durée de la réponse, déterminées par un comité indépendant. L'hypothèse nulle à l'analyse principale est rejetée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la RTO est supérieure à 30 %. Aucune hypothèse statistique n'est attachée toutefois aux analyses subséquentes. Les principaux résultats, obtenus chez la population évaluable après un suivi médian de 12,9 mois (31 mai 2018) pour l'analyse principale et de 30,6 mois (2 août 2021) pour l'analyse la plus récente disponible, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'analyse de données regroupées (Doebele 2020, Krzakowski 2022)

Paramètre d'efficacité	Entrectinib			
	Analyse principale (31 mai 2018) n = 54[a]		Analyse du 2 août 2021 n = 150[b]	
	Pourcentage de patients ou durée	Intervalle de confiance à 95 %	Pourcentage de patients ou durée	Intervalle de confiance à 95 %
Réponse tumorale objective[c,d]	57 %	43,2 % à 70,8 %	61,3 %	53,1 % à 69,2 %
Durée médiane de la réponse[c]	n = 31 10,4 mois	7,1 mois à non estimable	n = 92 20,0 mois	13,2 à 31,1 mois
Survie médiane sans progression[c]	11,2 mois	8,0 à 14,9 mois	13,8 mois	10,1 à 20,0 mois
Survie médiane globale	21,0 mois	14,9 mois à non estimable	37,1 mois	27,2 mois à non estimable

a Réalisée sur 54 patients qui ont commencé l'étude depuis 6 mois ou plus et provenant des études ALKA-372-001, STARTRK1 et STARTRK2, après un suivi médian de 12,9 mois (31 mai 2018).
b Réalisée sur 150 patients qui ont commencé l'étude depuis 12 mois ou plus et provenant des études ALKA-372-001, STARTRK1 et STARTRK2, après un suivi médian de 30,6 mois (2 août 2021).
c Selon le comité indépendant.
d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

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

- Cette analyse est de très faible niveau de preuve en raison notamment du devis, de la faible représentativité de certains types de tumeurs et de l'absence de groupe comparateur. Elle comporte des faiblesses méthodologiques importantes et les risques de biais sont très élevés, ce qui limite la portée des résultats. Ces derniers sont jugés comme exploratoires, hautement incertains et difficilement généralisables.
- Bien qu'une étude de type panier soit réalisable pour évaluer l'indication demandée, les données regroupées soumises par le fabricant ne peuvent être considérées comme telles. En effet, l'étude STARTRK-2, d'où provient la majorité des sujets, inclut des cohortes avec des aberrations génomiques différentes. Celle comprenant les sujets atteints d'une tumeur présentant une fusion *NTRK* est hétérogène et regroupe plusieurs types de cancer. Il aurait été souhaitable qu'elle inclue plusieurs sous-cohortes par type tumoral et que le plan statistique prévoie des analyses conséquentes par sous-cohorte. Le regroupement de données provenant de différents sites tumoraux avec une réponse hétérogène au traitement, sans méthodologie appropriée, n'est pas jugé adéquat, car cela pourrait entraîner des biais importants.

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

- L'étude est menée avec un devis ouvert, ce qui est susceptible d'induire un biais dans l'évaluation des paramètres plus subjectifs, telles l'innocuité et la qualité de vie. Cependant, le paramètre de RTO a été évalué par un comité indépendant selon des critères reconnus (RECIST v1.1), ce qui atténue le risque de biais.
- Le taux de réponse est un paramètre jugé adéquat pour ce type d'analyse qui est de nature exploratoire. Bien que la durée de la réponse soit également désignée comme un paramètre principal, l'INESSS le considère comme secondaire étant donné l'absence de test statistique planifié (valeur p) et d'ajustement pour tenir compte des 2 paramètres principaux.
- Les analyses de survie globale et de survie sans progression regroupant différents types de cancers aux pronostics variables sont difficilement interprétables, car les méthodes utilisées pour estimer la survie reposent sur l'hypothèse d'une distribution uniforme des données de survie pour tous les sujets recrutés.

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

- Les caractéristiques initiales des patients sont assez bien détaillées. Globalement, les patients étaient d'un âge médian de 58 ans, la presque totalité présentait un statut de performance selon l'ECOG de 0 (41 %) ou 1 (50 %) et 21 % des sujets avaient des métastases cérébrales identifiées par l'investigateur au début de l'étude (Krzakowski).
- La population est jugée très hétérogène. Dix-sept types de cancers sont inclus dans l'analyse et la plupart d'entre eux sont très peu représentés dans l'échantillon examiné. De façon générale, les cancers rares sont surreprésentés (56 % : sarcome des tissus mous, des glandes salivaires analogue au carcinome du sein sécrétoire, de la thyroïde) tandis que les cancers communs sont sous-représentés ([redacted] %; poumon, colorectal, sein non sécrétoire, gynécologique). Par ailleurs, de nombreux sites tumoraux ne sont pas représentés. Ces éléments limitent la transposition des résultats à l'ensemble des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK.*
- Puisque Santé Canada a positionné l'entrectinib comme traitement de dernier recours, l'INESSS s'est interrogé sur le pourcentage élevé de patients n'ayant reçu aucun traitement (34 %) ou que 1 seul traitement (29 %) antérieur. La notion « d'absence de traitement satisfaisant » dans le libellé de l'indication porte à interprétation et pourrait mener à l'administration de l'entrectinib dès la détection de la fusion d'un gène *NTRK* pour l'ensemble des tumeurs, et ce, malgré la présence de traitement efficace dans certains types de cancers. Par conséquent, ce critère est considéré comme subjectif.
- La fusion des gènes *NTRK* n'étant pas dépistée de façon systématique au Québec pour l'ensemble des tumeurs, la représentativité de la population étudiée ne peut être appréciée avec justesse.

Les résultats de l'analyse la plus récente indiquent que l'entrectinib entraîne une RTO chez 61,3 % des patients de l'échantillon, ce qui est jugé élevé. Ils sont cohérents avec l'analyse principale. De plus, ces réponses semblent durables. Notons que la majorité d'entre elles sont toutefois partielles (44,7 %). Les résultats excluant les 3 sujets provenant d'autres études que STARTRK-2 sont cohérents avec ceux de l'analyse regroupée. Quant aux analyses de survie sans progression et de survie globale, les médianes sont respectivement de 13,8 et de 37,1 mois. Ces analyses de survie sont difficilement interprétables, en raison, notamment, de l'absence de comparateur, d'une part, et, d'autre part, des limites méthodologiques liées au regroupement de données provenant de différents sites tumoraux chez des patients traités à différentes intentions de traitement et chez qui les pronostics sont variables. De surcroît, les résultats pourraient dépendre totalement de la composition de la cohorte en termes de sites tumoraux,

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

d'intention de traitement et de la proportion de sujets avec des métastases cérébrales. Finalement, le pronostic différentiel des patients atteints d'une tumeur solide NTRK positive et NTRK négative n'est pas bien établi, ce qui limite l'interprétation des résultats. Bien que l'entrectinib semble avoir une activité biologique jugée importante, les données doivent être interprétées avec une extrême prudence en raison des limites énumérées précédemment. L'ampleur du bénéfice, quoiqu'intéressante, est très incertaine, notamment en raison du devis présenté, de la grande hétérogénéité de la population et du fait de l'absence de traitements comparateurs. Sa portée est donc très limitée.

Des analyses de sous-groupes selon le type tumoral et la présence initiale de métastases au SNC sont présentées dans le tableau suivant.

Analyse de sous-groupes (Doebele 2020, Krzakowski 2022, données non publiées)

Résultat d'efficacité[a]	Entrectinib			
	Analyse principale (31 mai 2018)		Analyse du 2 août 2021	
	n	Réponse tumorale objective[a] (IC95 %)	n	Réponse tumorale objective[a] (IC95 %)
SELON LE TYPE DE TUMEURS[b]				
Sarcome des tissus mous	13	46 % (19 à 75 %)	32	59,4 % ([redacted] à [redacted] %)
Poumon	10	70 % (35 à 93 %)	31	64,5 % ([redacted] à [redacted] %)
Glandes salivaires analogue au carcinome du sein sécrétoire	7	86 % (42 à 100 %)	26	84,6 % ([redacted] à [redacted] %)
Thyroïde	5	20 % (1 à 72 %)	16	62,5 % ([redacted] à [redacted] %)
Colorectal	4	25 % (1 à 81 %)	11	27,4 % ([redacted] à [redacted] %)
Sein	6	83 % (36 à 100 %)	9	66,7 % ([redacted] à [redacted] %)
Tête et cou	--	--	5	60,0 % ([redacted] à [redacted] %)
Tumeurs neuroendocrines	3	33 % (s.o.)	5	40,0 % ([redacted] à [redacted] %)
Pancréas	3	67 % (s. o.)	4	[redacted] % ([redacted] à [redacted] %)
Gynécologique (ovaire, endomètre)	2	[redacted] % ([redacted])	2	[redacted] % ([redacted])
Primaire inconnu	--	--	3	[redacted] % ([redacted])
Cholangiocarcinome	1	[redacted] % ([redacted])	1	[redacted] % ([redacted])
Gastro-intestinal autre que colorectal	--	--	1	[redacted] % ([redacted])
Neuroblastome	--	--	1	[redacted] % ([redacted])
Glandes surrénales	--	--	1	[redacted] % ([redacted])
Pénis	--	--	1	[redacted] % ([redacted])
Prostate	--	--	1	[redacted] % ([redacted])
SELON LA PRÉSENCE DE MÉTASTASES AU SNC[c]				
Présence de métastases au SNC	12	50 % (21 à 79 %)	31	61,3 % ([redacted] à [redacted] %)
Absence de métastases au SNC	42	60 % (43 à 74 %)	119	61,3 % ([redacted] à [redacted] %)

SNC : Système nerveux central; s. o. : Sans objet.

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

b Selon le comité indépendant.

c Selon les investigateurs.

Les analyses selon le type tumoral indiquent des taux de réponse très variables. Aucun site tumoral ne satisfait à l'ensemble des 3 conditions établies dans l'évaluation de Vitrakvi[MC] (INESSS 2021). Parmi les

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

cancers incluant 5 sujets ou plus, la RTO à l'analyse la plus récente varie de 27 % pour le cancer colorectal à 85 % pour le cancer des glandes salivaires analogue au carcinome du sein sécrétoire. L'INESSS est d'avis qu'étant donné la très faible représentativité de chacun des sites tumoraux, il serait hasardeux d'extrapoler à l'ensemble des tumeurs NTRK positives d'un même type histologique l'ampleur des résultats obtenus avec l'échantillon étudié. De plus, la très grande hétérogénéité de la population rend difficile l'extrapolation des résultats à long terme, d'autant plus que le pronostic des patients avec une tumeur NTRK positive n'est pas bien établi. Les données semblent insuffisantes pour appuyer un bénéfice clinique sur tous les types tumoraux et généraliser les résultats à toutes les tumeurs solides hébergeant une fusion d'un gène *NTRK*. Par ailleurs, les analyses de sous-groupes semblent indiquer que l'entrectinib a une activité tumorale importante, même en présence de métastases initiales au SNC, et identique à la réponse systémique. Ces résultats sont toutefois très incertains en raison du très faible échantillon sur lequel ils reposent.

Innocuité

Les effets indésirables ont été évalués sur la population d'innocuité qui compte 235 sujets à l'analyse la plus récente disponible. La plupart des effets indésirables observés au moment de l'analyse étaient de grade 1 ou 2. À l'analyse du 2 août 2021, les plus fréquents étaient la dysgueusie (36,6 %), la diarrhée (29,8 %) et le gain de poids (28,5 %). L'information concernant les effets indésirables de grade 3 ou plus qui ont été considérés comme liés au traitement n'est pas publiée; ces derniers ont été observés chez 41,5 % des sujets à l'analyse du 31 août 2020. Ceux le plus fréquemment rapportés incluaient le gain de poids (8,3 %), l'anémie (5,2 %), et la fatigue (4,7 %). Des effets indésirables liés au traitement et ayant mené à l'interruption temporaire, à une réduction de la dose ou à l'arrêt définitif du traitement ont été observés chez 32,8, 24,3 et 7,2 % des patients à l'analyse du 2 août 2021. Somme toute, la toxicité de l'entrectinib semble acceptable et les effets indésirables observés peuvent être pris en charge.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude STARTRK-2 (Paz-Ares 2021). Celle-ci a été mesurée au moyen notamment des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) et *Euro-QoL 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L), tous 2 reconnus et validés. Les taux de remplissage des 2 questionnaires au départ étaient élevés. Ensuite, la proportion de patients y ayant répondu a décru à mesure que se prolongeait la durée de traitement. Seuls les résultats provenant de 25 % ou plus des répondants initiaux sont rapportés. À l'instar de la majorité des études de qualité de vie, aucune mesure n'a été prise pour limiter l'effet sur les résultats des sujets perdus au suivi.

Pour la cohorte de sujets qui présentent une fusion d'un gène *NTRK*, les scores initiaux montrent une qualité de vie assez bonne en début d'étude. Les résultats suggèrent une stabilité dans le temps de la qualité de vie globale et du fonctionnement physique, et une amélioration non cliniquement significative du rôle fonctionnel, puisque l'intervalle de confiance inclut le seuil de signification clinique de 10 points. Une atténuation de certains symptômes (insomnie et perte d'appétit) et une diminution de la diarrhée semblent également ressortir de ces analyses entre le cycle 2 et 12. L'entrectinib ne paraît donc pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie globale des patients. Toutefois, notons que plusieurs limites restreignent la portée de ces résultats, comme le devis ouvert, l'absence de comparateur et la nature descriptive de l'analyse. Il aurait été intéressant de connaître l'évolution de la qualité de vie des patients

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

similaires à ceux inclus dans l'étude et ne recevant que les soins de soutien; il est estimé que celle-ci déclinera avec l'apparition de symptômes signifiant une progression de la maladie.

Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par un score de propension, qui n'a pas été publiée et qui a pour but de comparer l'efficacité de l'entrectinib à celle d'un groupe de traitements divers chez les patients atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique présentant une fusion d'un gène *NTRK,* et naïfs aux agents ciblant cette fusion. Les données cliniques concernant l'entrectinib ont été obtenues dans le cadre de l'analyse regroupée en date du 31 août 2020. Les données cliniques du groupe comparateur sont issues d'un registre des patients traités aux États-Unis (Flatiron).

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison. Comme discuté précédemment, l'analyse regroupée servant d'intrant clinique pour l'entrectinib est jugée de faible qualité méthodologique. Par ailleurs, les traitements du groupe comparateur sont inconnus. Bien que pertinentes, les 4 covariables pour l'ajustement des populations sont en nombre insuffisant ([redacted], [redacted] et [redacted]). Après cet ajustement, la taille de l'échantillon du groupe comparateur est insuffisante (n = [redacted]) et il persiste des différences résiduelles dans les 2 populations comparées. Finalement, 1 seul paramètre a été évalué, soit la survie globale. Chacune de ces limites pourrait avoir une incidence importante sur les estimations. En raison de celles-ci, les conclusions de cette comparaison indirecte ne sont pas retenues.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'entrectinib, l'INESSS a reçu 2 communications : l'une provient de l'association Cancer colorectal Canada et l'autre de l'Association pulmonaire du Québec.

La 1re communication rapporte l'opinion, sollicitée via les réseaux sociaux, de 6 adultes atteints d'un cancer présentant une fusion du gène *NTRK* de tous stades, ou de leurs proches aidants. Mis à part cette spécificité, on ne sait pas de quel type de cancer les patients étaient atteints. Cependant, ils avaient tous reçu au moins 1 traitement au préalable. Parmi les répondants, on compte 2 patients canadiens, 2 patients américains, 1 patient indonésien et 1 patient dont le lieu de résidence est inconnu. Tous avaient reçu une thérapie ciblée pour cette fusion du gène, soit le larotrectinib (5 patients) ou l'entrectinib (2 patients). Un patient a reçu les 2 agents l'un à la suite de l'autre. Ils témoignent que la maladie restreint leurs activités personnelles et professionnelles, qu'elle affecte leur état psychosocial et occasionne un stress. Les patients rapportent que les inhibiteurs d'un gène de fusion *NTRK* étaient mieux tolérés que les autres traitements qu'ils avaient reçus préalablement, soit différentes chimiothérapies ou la radiothérapie, et que la voie orale facilite l'administration du médicament et l'intégration dans leur routine quotidienne. Ils considèrent que l'entrectinib est un médicament qui constitue une avancée dans le traitement du cancer en ciblant un biomarqueur spécifique sans égard au site de la tumeur. Certains mentionnent qu'ils souhaitent que les tests de biomarqueurs soient plus accessibles au Canada et qu'ils le soient dès le diagnostic. Ce médicament pourrait améliorer la qualité de vie et prolonger la vie tout en ayant un profil d'effets indésirables plus favorable que celui des traitements standards. Pour cette raison, un accès équitable à ce type de médicaments est souhaitable et devrait être intégré aux soins de base au Canada dans un objectif de qualité.

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

La 2e communication souligne l'intérêt des patients atteints d'un cancer du poumon pour une thérapie orale qui ne nécessite pas d'hospitalisation pour son administration et qui n'est pas délétère pour leur qualité de vie. Il est supposé que certains patients recevant ce type de médicament pourraient continuer à travailler. L'accès à des traitements novateurs supplémentaires est souhaité, notamment pour les patients présentant des métastases cérébrales dont le pronostic vital est très sombre.

Perspective du clinicien

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

Ces derniers reconnaissent le grand besoin de santé des patients atteints d'un cancer au stade localement avancé ou métastatique lorsqu'aucun traitement satisfaisant n'est disponible. De plus, ils mentionnent l'évolution vers une pharmacothérapie basée sur la médecine personnalisée. Ainsi, pour certains cliniciens, il serait souhaitable de rendre disponibles des panels de gènes à l'ensemble des patients atteints d'un cancer afin d'identifier toutes les cibles potentielles pour d'éventuels traitements. De plus, cela permettrait à l'équipe traitante, au patient et à ses proches d'avoir le sentiment d'avoir pu considérer toutes les options possibles avant de prendre la décision de mettre fin aux traitements actifs. Les soins palliatifs seraient alors mieux acceptés. Rappelons qu'actuellement, le séquençage de nouvelle génération n'est disponible au Québec au diagnostic que pour certains types de tumeurs (cancer du poumon non à petites cellules, sarcomes des tissus mous et osseux, fibrosarcome infantile), et ce, seulement dans certains centres hospitaliers. Des patients ont eu accès à des tests équivalents en participant à des essais cliniques ou en en assumant les coûts. Pour d'autres cliniciens, élargir l'accès à des tests diagnostiques permettant de détecter des mutations rares pour lesquelles des traitements ciblés ne sont pas remboursés pourrait engendrer de faux espoirs.

Plusieurs incertitudes sont relevées par les cliniciens dans l'évaluation. Les cancers prenant naissance dans différents organes peuvent avoir une biologie différente. Mentionnons aussi l'effet potentiel d'autres comutations qui sont inconnues à ce jour. Des cliniciens émettent l'hypothèse voulant qu'elles pourraient expliquer l'effet qui semble différentiel entre les sites tumoraux. Par ailleurs, la place la plus optimale de l'entrectinib dans la thérapie demeure incertaine. Les cliniciens mentionnent qu'il faudrait faire confiance au prescripteur pour juger du contexte où il n'y aurait plus de traitement satisfaisant disponible, car il n'est pas possible d'identifier *a priori* le standard de soins pour chaque type de cancer. D'autres cliniciens mentionnent qu'ils se sentiraient mal à l'aise de ne pas offrir une thérapie ciblée si elle était inscrite sur les listes des médicaments chez un patient admissible au traitement, et ce, même en 1re intention alors que des traitements non ciblés sont disponibles et avérés efficaces. Par ailleurs, selon les cliniciens consultés, la toxicité apparaît moindre que celle des diverses chimiothérapies utilisées. Finalement, l'expérience que les cliniciens consultés ont de l'entrectinib, bien que positive, est faible. Par conséquent, des données supplémentaires, notamment de vie réelle ou issues de cohortes incluant plus de patients par site tumoral, pourraient réduire certaines de ces incertitudes. Les prérequis pour reconnaître le caractère agnostique d'un marqueur génétique restent également à définir.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

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

Besoin de santé

- Les fusions des gènes *NTRK* sont observées dans de nombreux types de cancer. Elles sont toutefois rares; leur fréquence globale varie de 0,27 à 0,31 % des cancers chez l'adulte. Leur incidence varie selon le site tumoral, allant de moins de 1 % jusqu'à 97 %. La fréquence d'un réarrangement *NTRK* est très faible dans certains sites tumoraux dont l'incidence est élevée (par exemple le cancer du côlon, le cancer du poumon et le mélanome), alors qu'elle est très élevée dans certains cancers dont l'incidence est faible (par exemple le cancer des glandes salivaires analogue au carcinome mammaire sécrétoire).
- Au Québec, cette anomalie génétique n'est recherchée que pour certains types de tumeurs et dans certains centres hospitaliers. Ainsi, la population à traiter au Québec n'est pas bien définie. Les caractéristiques de celle-ci doivent être extrapolées à partir de cohortes historiques et d'études avec d'autres agents ciblant la fusion d'un gène *NTRK*.
- Le pronostic des patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK* n'est pas établi clairement.
- L'ampleur du besoin de santé diffère selon le site tumoral. Certains cancers ont plusieurs thérapies disponibles avérées efficaces pour traiter les stades localement avancé et métastatique, tandis que d'autres ont très peu d'options thérapeutiques efficaces ou la toxicité de celles-ci est importante. Aucune option ciblant spécifiquement une fusion d'un gène NTRK n'est inscrite sur les listes des médicaments.

Bénéfices cliniques

- Les données cliniques consistent en une analyse intégrée des études de phase I ou II ALKA-372-001, STARTRK-1 et STARTRK-2, non comparatives et à devis ouvert. Cette analyse est de très faible qualité méthodologique. L'étude STARTRK-2, d'où proviennent tous les patients à l'exception de 3, n'est pas considérée comme une étude panier pour la fusion d'un gène *NTRK*. L'analyse est considérée comme une série de cas.
- Bien que cela soit plausible, l'ensemble de la preuve semble insuffisant pour appuyer le caractère agnostique de la fusion d'un gène *NTRK.*
- Au total, 150 patients sont inclus dans les analyses d'efficacité. La population est très hétérogène pour les sites tumoraux représentés, l'histologie et l'intention de traitement pour laquelle l'entrectinib a été administré.
- Selon l'analyse la plus récente disponible, les résultats indiquent des taux et des durées de réponse cliniquement importants pour l'ensemble de l'échantillon (RTO 61,3 %, durée médiane de la réponse de 20,0 mois). Le résultat de RTO est cohérent avec celui de l'analyse principale. Ces résultats sont empreints d'incertitudes et l'ampleur de l'effet est difficile à quantifier. De plus, ils sont tributaires de la composition de l'échantillon retenu. Certains sites tumoraux n'incluent que 1 ou 2 sujets. Pour les types de cancers qui comptent 5 sujets ou plus, la RTO varie de 27,3 % à 84,6 %.
- Aucun site tumoral ne satisfait l'ensemble des 3 conditions suivantes établies lors de l'évaluation de Vitrakvi[MC] : un besoin de santé important, un nombre de sujets de 35 ou plus et une RTO de 60 % ou plus.
- Les limites méthodologiques inhérentes au regroupement de données obtenues sur des sujets atteints de cancers différents aux pronostics variables font que les analyses de survie sont incertaines et difficiles à interpréter. L'absence de comparateur ajoute d'autant plus à cette incertitude vue l'hétérogénéité de la cohorte étudiée.

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

- À l'analyse la plus récente, les principaux effets indésirables liés au traitement sont la dysgueusie (36,6 %) et la diarrhée (29,8 %). Un gain de poids a également été observé chez 28,5 % des patients. Les effets indésirables ayant mené à l'interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement sont de 32,8 %, 24,3 % et 7,2 %, respectivement. L'entrectinib semble bien toléré et il ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- Aucune conclusion ne peut être tirée de la comparaison indirecte de l'entrectinib avec un ensemble de thérapies, qui a été soumise par le fabricant, en raison de limites méthodologiques trop importantes.
- Les données évaluées ne permettent pas d'établir la place optimale de l'entrectinib dans la thérapie. Celle-ci demeure incertaine, notamment dans les cas de cancers pour lesquels des thérapies non ciblées sont disponibles.
- L'avis des cliniciens quant à la place du médicament dans la thérapie et à sa capacité à répondre au besoin de santé est variable.
- Dans un sondage, des patients qui ont reçu l'entrectinib ou le larotrectinib rapportent que les inhibiteurs de fusion d'un gène *NTRK* étaient mieux tolérés que les autres traitements qu'ils avaient reçus préalablement et que la voie orale facilite l'administration du médicament et l'intégration dans leur routine quotidienne. Ils souhaitent que les tests de biomarqueurs pour déterminer les patients admissibles à ces traitements soient plus accessibles au Canada et qu'ils soient disponibles dès le diagnostic.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'entrectinib n'est pas reconnue pour le traitement des tumeurs solides extracrâniennes porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* (récepteur tyrosine kinase de la neurotrophine.
La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- L'existence d'un nouveau paradigme voulant que l'altération génomique et non le type de tumeur soit prédictive de la réponse à une thérapie ciblée est reconnue et acceptée. Toutefois, cela ne doit pas se faire aux dépens de la rigueur méthodologique. En conséquence, les membres considèrent que celle-ci ne doit pas être diminuée ou compromise pour démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement.
- Les données analysées sont de très faible qualité méthodologique, en raison notamment du devis utilisé, de l'hétérogénéité de la population évaluée, de la faible représentativité de certains types de tumeurs et de l'absence de groupe comparateur; les risques de biais sont très élevés. L'incertitude quant au véritable pronostic des patients atteints d'une tumeur NTRK positive constitue une limite supplémentaire à l'appréciation des résultats. En conséquence, les résultats d'efficacité sont très incertains et incitent à une grande prudence. Les données sont considérées comme exploratoires et génératrices d'hypothèses.
- La cohorte de sujets atteints d'une tumeur présentant une fusion d'un gène NTRK n'est pas considérée par les membres comme une étude panier. En conséquence, les données évaluées sont considérées comme une série de cas.

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

- Malgré une innocuité favorable et des taux de réponse de l'ordre de 60 % pour l'ensemble de la cohorte, les membres estiment que la grande hétérogénéité de la réponse tumorale objective selon le type de cancer accentue l'incertitude en regard de l'effet attendu pour l'ensemble de la population à traiter. De plus, certains types ne sont représentés que par un 1 seul sujet. Par conséquent, les membres considèrent que les preuves sont insuffisantes pour appuyer le paradigme voulant que l'altération génomique et non le type de tumeur soit prédictive de la réponse à cette thérapie ciblée. Les résultats peuvent dépendre de la répartition des sites tumoraux dans l'échantillon et il n'est pas certain que celle-ci serait similaire dans la population à traiter au Québec.
- Les analyses de survie sont difficiles à interpréter, en raison des limites méthodologiques liées au regroupement de données de survie provenant de différents sites tumoraux aux pronostics hétérogènes, et du fait que les résultats pourraient totalement dépendre de la composition de la cohorte en termes de sites tumoraux.
- Le nombre de patients est insuffisant pour tirer des conclusions séparées concernant chacun des types de cancers. Aucune cohorte par type de cancer ne satisfait à l'ensemble des conditions retenues lors de l'évaluation de Vitrakvi[MC]. En l'absence d'autres conditions, les membres jugent que celles-ci demeurent justes et équitables et qu'elles doivent s'appliquer à l'évaluation de l'entrectinib.
- Aucune conclusion ne peut être tirée de la comparaison indirecte en raison de ses limites méthodologiques trop importantes.
- Les membres sont d'avis que des données supplémentaires, notamment issues d'une étude panier bien conçue, de vie réelle ou de l'analyse regroupée évaluée qui inclurait plus de sujets par type de cancers sont nécessaires pour mieux étayer la preuve.
- Le besoin de santé est variable d'un cancer à l'autre et il demeure important pour l'ensemble des cancers pour lesquels il n'y a aucune option thérapeutique satisfaisante. Toutefois, les données évaluées ne permettent pas de déterminer la place optimale de l'entrectinib pour chacun des cancers. Les membres croient que les données évaluées sont insuffisantes pour reconnaître que l'entrectinib pourrait combler ce besoin pour l'ensemble des cancers.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres considèrent qu'une plausibilité biologique plaide en faveur d'un effet d'un traitement ciblant une fusion d'un gène *NTRK* pour l'ensemble des cancers.
- Les données analysées sont de faible qualité méthodologique, mais étant donné la rareté de cette altération génomique, le niveau de preuve demandé et la façon d'évaluer ces traitements doivent être revus afin de permettre un accès équitable aux nouveaux traitements dans une optique de médecine personnalisée.
- Bien que l'ampleur de l'effet soit incertaine en raison du devis, de la petite taille de l'échantillon et de l'hétérogénéité de la population, le taux de réponse d'environ 60 %, pour l'ensemble de la cohorte et parmi les sujets ayant des métastases cérébrales au début de l'étude, est jugé important, d'autant plus que les données appuyant l'efficacité des inhibiteurs NTRK s'accumulent. Dans l'analyse regroupée, le résultat de réponse tumorale objective dans l'ensemble de la population est cohérent d'une analyse à l'autre, ce qui est rassurant.

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

- L'innocuité de l'entrectinib paraît favorable aux yeux des membres. La voie orale facilite l'administration du traitement. La qualité de vie globale ne semble pas se détériorer avec ce traitement.
- Ainsi, le rapport entre les bénéfices et les risques paraît favorable, en dépit des incertitudes relevées.
- Le besoin de santé est très important pour tous les patients atteints d'une tumeur solide hébergeant une fusion d'un gène *NTRK*, car aucun traitement ciblant ce biomarqueur n'est inscrit sur les listes. L'entrectinib pourrait combler ce besoin. Il est nécessaire que certains patients aient accès à ce traitement lorsqu'aucune autre option n'est possible.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S.** NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open 2016;1(2):e000023.
- **Bazhenova L, Lokker A, Snider J, et coll.** TRK fusion cancer: patient characteristics and survival analysis in the real-world setting. Target Oncol 2021;16(3):389-99.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer,** en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf**.**
- **Demetri GD, Dr Braud F, Drilon A, et coll.** Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumours. Clin Cancer Res 2022;28(7):1302-12.
- **Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et coll.** Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;271-82.
- **Drilon A, Siena S, Ou SI, et coll.** Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372–001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7:400-9.
- **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(2):228-47.
- **Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et coll.** Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. Mod Pathol 2019;32(1):147-53.
- **Hibar DP, Demetri GD et Perez L.** Real-world survival outcomes in patients with locally advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours receiving standard-of-care therapies other than targeted TRK inhibitors. PLoS ONE 2022;17(8):e0270571.
- **Institut de la statistique du Québec.** Causes de décès selon le sexe, Québec, 2000-2021. [En ligne. Page consultee le 4 octobre 2022]. Disponible à : https://statistique.quebec.ca/fr/document/causes-de-deces/tableau/causes-de- deces-liste-abregee-selon-le-sexe-quebec#tri_es=10778&tri_sexe=1.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Vitrakvi[MC] – Tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK.Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/vitrakvi-5706.html.
- **Krzakowski M, Lu S, Cousin S, et coll.** Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumours. Affiche présentée à ASCO 3 au 7 juin 2022, Chicago, Illinois.
- **Lange AM, Lo HW.** Inhibiting TRK proteins in clinical cancer therapy. Cancers (Basel) 2018;10(4):105.
- **Lassen U.** How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. Cancer Res 2019;79:1047-53.
- **Okamura R, Boichard A, Kato S, et coll.** Analysis of *NTRK* alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. JCO Precis Oncol 2018. doi: 10.1200/PO.18.00183.

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

- **Paz-Ares L, Barlesi F, Siena S, et coll.** Patient reported outcome from STARTRK-2: a global phase II basket study of entrectinib for ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer and NTRK fusion-positive solid tumours. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100113. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100113.
- **Rosen, EY, Goldman DA, Hechtman J, et coll.** TRK fusions are enriched in cancers with uncommon histologies and the absence of canonical driver mutations. Clin Cancer Res 2020;26(7):1624-32.
- **Solomon, JP, Linkov I, Rosado A, et coll.** NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol 2020;33(1):38-46.
- **Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).** Seer cancer statistics. [En ligne. page consultée le 19 septembre 2022] Disponible à : https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html.
- **Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et coll.** Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. NPJ Precis Oncol 2021;5(1):69.
- **Zhu L, Hobbs B, Roszik J, et coll.** Investigating the natural history and prognostic nature of NTRK gene fusions in solid tumours. Invest New Drugs 2022;40(1):157-62.

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

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

ULTOMIRIS[MC]

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Ultomiris
Dénomination commune : Ravulizumab
Fabricant : Alexion
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 10 mg/ml (30 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne qui présentent une hémolyse, corroborée par une concentration sérique de lactate déshydrogénase élevée, et dont l'état de santé est caractérisé par au moins 1 des éléments suivants :

  - un événement thromboembolique traité par un anticoagulant;
  - l'administration d'au moins 4 transfusions de globules rouges au cours des 12 derniers mois;
  - une anémie définie par une concentration sérique d'hémoglobine mesurée à au moins 2 reprises, inférieure à 100 g/l et accompagnée de symptômes d'anémie ou inférieure ou égale à 70 g/l;
  - une insuffisance pulmonaire définie par la présence d'une dyspnée invalidante, de douleurs thoraciques limitant les activités quotidiennes ou d'hypertension artérielle pulmonaire;
  - une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min;
  - des spasmes musculaires qui entraînent de la douleur dont l'intensité est telle qu'une hospitalisation ou un traitement analgésique par des opiacés est requis.

  Les personnes en cours de traitement par l'éculizumab et qui en ont obtenu le remboursement en vertu de son indication reconnue pour le paiement sont admissibles au remboursement du ravulizumab sous réserve que le prescripteur fournisse la preuve d'un bon contrôle des symptômes

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

de la maladie, démontré par une diminution de l'hémolyse corroborée par une réduction significative de la concentration sérique de lactate déshydrogénase par rapport à la concentration sérique antérieure au début du traitement par l'éculizumab.

La première autorisation est d'une durée maximale de 6 mois, aux doses maximales suivantes en fonction du poids corporel :

- Pour les personnes de poids corporel égal ou supérieur à 40 kg et inférieur à 60 kg : 2 400 mg au jour 1, puis 3 000 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines;
- Pour les personnes de poids corporel égal ou supérieur à 60 kg et inférieur à 100 kg : 2 700 mg au jour 1, puis 3 300 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines;
- Pour les personnes de poids corporel égal ou supérieur à 100 kg : 3 000 mg au jour 1, puis 3 600 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique démontré par une diminution de l'hémolyse corroborée par une réduction significative de la concentration sérique de lactate déshydrogénase par rapport à la concentration sérique antérieure au début du traitement par l'inhibiteur du complément.

Les autorisations subséquentes sont d'une durée maximale de 12 mois aux doses maximales décrites plus haut.

Il est à noter que le ravulizumab n'est pas autorisé en combinaison avec un autre inhibiteur du complément C5 utilisé pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine C5 du complément. En se fixant sur cette protéine, il inhibe son clivage qui mène à l'activation du complément terminal. L'hémolyse intravasculaire, c'est-à-dire la destruction des globules rouges dans les vaisseaux sanguins, est l'une des principales manifestations de l'activation du complément terminal. Le ravulizumab a été conçu à partir de l'éculizumab (Soliris[MC]) afin d'allonger sa durée d'action. Comme l'éculizumab, le ravulizumab s'administre par voie intraveineuse (I.V.), mais sa demi-vie 4 fois plus longue que celle de l'éculizumab permet son administration toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines. La dose du ravulizumab est ajustée en fonction du poids corporel du patient, contrairement à l'éculizumab. Le ravulizumab est indiqué pour « le traitement d'adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Ultomiris[MC] par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Données épidémiologiques

L'HPN est une maladie rare avec une prévalence estimée à 1-9/1 000 000 personnes (Orphanet 2022, Richards 2021). Il est estimé qu'il y a présentement 572 patients atteints de l'HPN au Canada (Santé Canada 2020). Cette prévalence pourrait être sous-estimée, car les symptômes de la maladie sont multiples et non spécifiques (Richards, Schrezenmeier 2014).

Physiopathologie de l'HPN

L'HPN est une maladie rare découlant d'une mutation du gène *PIG-A* (Pu 2011). Cette mutation entraîne notamment la formation de globules rouges dont la surface est dépourvue des glycoprotéines CD55 et CD59 qui les protègent contre l'hémolyse par le complément. La maladie affecte également les hommes et les femmes (Patriquin 2019).

Symptomatologie, impacts et évolution

La destruction précipitée des globules rouges par le complément peut augmenter le risque d'anémie, d'insuffisance rénale, d'hypertension pulmonaire, d'atteinte d'autres organes, et de thromboses potentiellement mortelles (Hill 2017). L'âge médian au moment du diagnostic est de 35 à 40 ans et l'espérance de vie sans traitement chez les personnes atteintes d'HPN est de 5 à 10 ans (Patriquin). La grande majorité des personnes atteintes présente des symptômes (Richards). Les plus fréquents sont la fatigue ou l'intolérance à l'effort, l'hémoglobinurie et les douleurs abdominales ou diffuses, de sorte que la maladie affecte grandement la qualité de vie, la capacité à travailler et à effectuer les activités de la vie quotidienne (Schrezenmeier).

Prise en charge actuelle

Chez les patients symptomatiques, un traitement de soutien sera amorcé. Ce dernier peut consister en des corticostéroïdes, des antidouleurs, une supplémentation (transfusion sanguine, fer, folates, vitamine B12) et un traitement anticoagulant en cas d'événement thrombotique (Patriquin). La greffe de moelle osseuse est le seul traitement curatif de l'HPN lorsque cette condition est accompagnée d'insuffisance médullaire (Patriquin). Cependant, cette procédure présente un haut risque de mortalité et de morbidité, de sorte que peu de patients y sont admissibles.

L'approbation de Santé Canada en 2009 d'un traitement qui inhibe le complément C5 a représenté une avancée majeure dans le traitement de l'HPN. L'éculizumab constitue actuellement le standard de traitement au Canada pour les patients atteints d'HPN qui présentent des signes ou symptômes aigus associés à l'hémolyse, tels l'anémie, un événement thrombotique, une atteinte rénale ou pulmonaire, de la fatigue excessive ou de la douleur (Patriquin). Sa valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS (INESSS 2009) et il est présentement inscrit sur les listes des médicaments. Les études portant sur l'éculizumab ont révélé qu'il réduit l'hémolyse intravasculaire, mesurée par les taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH), et stabilise les taux sériques d'hémoglobine (Hb). Il peut ainsi diminuer le recours aux transfusions sanguines et la survenue d'événements thrombotiques, améliorer la qualité de vie et prolonger la survie (Hillmen 2013).

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

Besoin de santé
Bien que partiellement comblé, il demeure un besoin de traitements d'efficacité supérieure à celle du produit actuellement inscrit sur les listes, notamment pour réduire la fréquence et l'ampleur des crises d'hémolyse et pour augmenter l'indépendance vis-à-vis des transfusions. Sont également souhaitables des traitements améliorant la qualité de vie des patients et présentant un profil de toxicité favorable ainsi qu'une plus grande facilité d'administration.

Analyse des données
Parmi les publications analysées, les études ALXN1210-PNH-301 (Lee 2019, Schrezenmeier 2020) et ALXN1210-PNH-302 (Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2021), ci-après 301 et 302 respectivement, sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données publiées à long terme de ces 2 études (Kulasekararaj 2022) ont également été considérées.

Étude 301
Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à devis ouvert et à répartition aléatoire, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du ravulizumab à celles de l'éculizumab chez des adultes atteints d'HPN et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du complément. Il a été réalisé sur 246 personnes présentant un taux sérique de LDH supérieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure normale (LSN), un pourcentage de cellules sanguines de type HPN supérieur ou égal à 5 %, et au moins 1 signe ou symptôme de la maladie dans les 3 derniers mois. Tous les participants devaient être préalablement vaccinés contre les infections à méningocoques. Les patients présentant un antécédent d'infection à méningocoque, ceux ayant reçu une greffe de la moelle osseuse et ceux présentant un poids corporel inférieur à 40 kg étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'antécédent de transfusions des patients dans la dernière année (0, 1 à 14, ou plus de 14 culots globulaires) et leur taux sérique de LDH (égal ou supérieur à 1,5 fois et inférieur à 3 fois la LSN, ou égal ou supérieur à 3 fois la LSN). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir par perfusion I.V. l'un des 2 traitements suivants :

- Le ravulizumab : 1 dose d'attaque au jour 1, suivie de 1 dose d'entretien au jour 15, puis toutes les 8 semaines, selon le poids corporel :
  - 40 kg à ≤ 60 kg : la dose d'attaque est de 2 400 mg et celle d'entretien, de 3 000 mg;
  - 60 kg à ≤ 100kg : la dose d'attaque est de 2 700 mg et celle d'entretien, de 3 300 mg;
  - ≥ 100 kg : la dose d'attaque est de 3 000 mg et celle d'entretien, de 3 600 mg.
- L'éculizumab à doses fixes : 600 mg aux jours 1, 8, 15 et 22, puis 900 mg au jour 29, puis toutes les 2 semaines.

Le traitement était administré pendant 26 semaines. Après cette période, les personnes recevant le ravulizumab pouvaient le continuer pendant 2 ans. Celles ayant reçu l'éculizumab pendant les 26 premières semaines passaient au ravulizumab.

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la proportion de patients n'ayant pas eu besoin d'une transfusion au cours de l'étude et celle ayant démontré la normalisation du taux de LDH du jour 29 au jour 183. Les paramètres d'évaluation secondaires principaux sont la variation du taux de LDH au jour 183 par rapport à la valeur initiale, la variation du score *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-*

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

Fatigue (FACIT-F) à la fin de l'étude par rapport aux valeurs initiales, la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse et la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable.

La non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab est établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence des taux d'évitement transfusionnel entre les traitements est supérieure à -20 % et si la borne inférieure de l'IC95 % du rapport de cotes des taux de normalisation des taux de LDH avec le ravulizumab par rapport à celui de l'éculizumab est supérieur à 0,39. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres d'évaluation secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée avec un seuil de signification unilatéral de 2,5 %. Si la non-infériorité est établie pour tous les critères d'évaluation secondaires principaux, la supériorité est évaluée dans l'ordre suivant : la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse, le pourcentage de variation du taux de LDH, la proportion de patients démontrant la normalisation du taux de LDH, la variation du score FACIT-F, la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable, puis la proportion de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion.

Les principaux résultats à 26 semaines, obtenus sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement et ayant au moins 1 mesure d'efficacité, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude 301 (Lee 2019)

Paramètre d'évaluation	Ravulizumab (n = 125)	Éculizumab (n = 121)	RC[a], différence[b] (IC95 %)
Évitement de transfusions[c]	73,6 %	66,1 %	6,8 % (-4,66 % à 18,14 %)[b,d]
Normalisation du taux de LDH entre les jours 29 et 183[c,e]	53,6 %	49,4 %	1,19 (0,80 à 1,77)[a,f]
Réduction du taux de LDH	-76,84 %	-76,02 %	-0,83 % (-5,21 % à 3,56 %)[b,g]
Différence du score FACIT-F[h]	7,07	6,40	0,67 (-1,21 à 2,55)[b,i]
Manifestation d'hémolyse[c,j]	4 %	10,7 %	-6,7 % (-14,21 % à 0,18 %)[b,k]
Stabilisation du taux d'Hb[c,l]	68,0 %	64,5 %	2,9 % (-8,80 % à 14,64 %)[b,m]

FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; Hb : Hémoglobine; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; LDH : Lactate déshydrogénase; RC : Rapport de cotes.

a Rapport de cotes.
b Différence entre les groupes ravulizumab et éculizumab.
c Résultat présenté en proportion de patients.
d La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %.
e Taux normal de LDH défini à 246 U/l.
f La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à 0,39.
g La non-infériorité est démontrée si la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure à 20 %.
h Questionnaire mesurant la perception de la fatigue et de l'impact de celle-ci et de la maladie sur les activités quotidiennes et le niveau de fonction selon 5 domaines. Le score de chaque domaine varie de 0 à 4 points. Une diminution des unités indique une détérioration de l'état. Une amélioration du score total de 3 points peut être considérée comme cliniquement significative (Nordin 2016).
i La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -5.
j L'hémolyse est définie comme l'apparition ou détérioration d'au moins 1 signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire (fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, Hb < 100 g/l), 1 événement vasculaire majeur (thrombose, dysphagie, dysfonction érectile) en concomitance avec un taux de LDH ≥ 2 x la LNS après une réduction antérieure de celle-ci à un taux ULN < 1,5 x la LNS.
k La non-infériorité est démontrée si la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure à 20 %.
l L'Hb est considérée comme stable si elle ne diminue pas de ≥ 20 g/l entre les jours 1 et 183, sans recours à la transfusion.
m La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %.

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

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique adéquate (phase III, étude de non-infériorité à répartition aléatoire), malgré certaines limites. Les marges de non-infériorité établies ne sont pas suffisamment restrictives; elles n'empêchent donc pas une réduction cliniquement significative de l'efficacité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab, ce qui constitue une limite importante. Cependant, les experts consultés considèrent que les analyses ultérieures de la Food and Drug Administration (FDA 2018) utilisant des bornes de plus restrictives atténuent l'incertitude associée aux bornes de non-infériorité.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer certains paramètres subjectifs, telles l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques comme les symptômes de la maladie. Toutefois, compte tenu du caractère objectif des

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

coparamètres d'évaluation principaux de transfusion sanguine et de normalisation du taux de LDH, le risque de biais est atténué.

- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire est adéquate et la stratification est basée sur des éléments cliniquement pertinents.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. Les 2 exceptions notables sont :
  - Le groupe ravulizumab comporte une proportion plus grande de participants d'origine asiatique (57,6 contre 47,1 %), alors que le groupe éculizumab a une plus grande proportion de participants d'origine caucasienne (42,1 % contre 34,4 %). Cette différence pourrait avantager le groupe ravulizumab pour la survenue d'événements thrombotiques, considérant les taux d'événements thrombotiques moins élevés chez les personnes d'origine asiatique que chez celles d'origine européenne ou américaine (Brodsky 2022). Néanmoins, les experts consultés sont d'avis que le risque de biais associé à cette différence est faible en raison du très faible nombre d'événements thrombotiques observés durant l'étude et considérant que l'origine ethnique n'est pas un facteur pronostic de la maladie.
  - La proportion de patients ayant présenté antérieurement un événement vasculaire majeur est plus faible dans le groupe recevant le ravulizumab (13,6 % contre 20,7 %), ce qui pourrait avantager les résultats du groupe recevant le ravulizumab.
- L'étude porte sur un nombre adéquat de patients selon le calcul de la taille d'échantillon. Le nombre de sujets est élevé considérant l'aspect rare de la maladie. De plus, seulement 2 patients ont abandonné l'étude.
- La durée de 26 semaines est acceptable pour évaluer les paramètres principaux, mais trop courte pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme.
- Bien que les coparamètres d'évaluation soient des paramètres intermédiaires, ils corrèlent avec la survie des patients et sont jugés pertinents par les cliniciens consultés.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Bien que l'utilisation de la population *per protocole* (PP) soit préférable pour les études de non-infériorité, les analyses principales sont effectuées chez la population en intention de traitement (ITT). Néanmoins, des analyses de sensibilité ont été effectuées sur la population PP pour les paramètres principaux et secondaires principaux.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge moyen de 45,5 ans et présentent une durée médiane de la maladie de 4 ans depuis le diagnostic. La majorité des participants (52,4 %) est d'origine asiatique et 38,2 % est d'origine caucasienne. Près de 86 % présentent un taux de LDH de 3 fois la LSN et 81,6 % des patients ont eu recours à une transfusion dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude.
- Globalement, la population à l'étude est représentative de la population à traiter au Québec, à l'exception de sa grande proportion de patients d'origine asiatique. Selon les experts, l'impact de cette différence sur les résultats est négligeable, puisqu'il ne s'agit pas d'un facteur pronostic important pour les personnes atteintes d'HPN.
- L'éculizumab est un comparateur adéquat, car il constitue le standard de soins pour le traitement de l'HPN.

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

Les résultats démontrent que le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab quant à la proportion de patients n'ayant pas nécessité de transfusion au cours de l'étude et celle ayant démontré la normalisation du taux de LDH du jour 29 au jour 183. Les analyses ont aussi démontré la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab pour tous les paramètres secondaires, soit la variation du taux de LDH entre les jours 1 et 183, la différence du score FACIT-F entre les jours 1 et 183, la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse, et la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable. La non-infériorité de tous les critères d'évaluation secondaires principaux étant établie, la supériorité a été évaluée selon l'approche hiérarchisée décrite précédemment. Le seuil de signification pour la supériorité n'a pas été atteint pour le 1er paramètre testé. Par conséquent, l'évaluation de la supériorité quant aux autres paramètres n'a pas été effectuée.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades sont similaires entre les groupes. Les principaux effets indésirables survenus chez les patients traités par le ravulizumab sont les céphalées (36 %), les infections des voies respiratoires supérieures (10 %), les rhinopharyngites (9 %) et les nausées (9 %). Quant à l'éculizumab, les céphalées (33 %), les rhinopharyngites (15 %), la fièvre (11 %) et les nausées (8 %) sont ceux étant le plus rapportés. Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés de façon semblable par les patients recevant le ravulizumab et l'éculizumab (16,8 % et 15,7 % respectivement).

Aucun participant n'a abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Somme toute, la toxicité du ravulizumab est comparable à celle de l'éculizumab. Les effets indésirables observés peuvent généralement être pris en charge, notamment par l'interruption temporaire de la perfusion ou la réduction de la vitesse de perfusion.

En ce qui concerne la qualité de vie des patients rapportée à l'aide du questionnaire FACIT-F, le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab. Cependant, ce questionnaire est surtout utilisé chez les patients atteints de divers cancers, mais n'a pas été validé dans le contexte de l'HPN (Montan 2018). En ce qui concerne le score QLQ-C30, les pourcentages de patients ayant démontré une amélioration cliniquement significative de ≥ 10 points des critères de qualité de vie globale (51 % contre 45 %), niveau de fonction (48 % contre 43 %) et de la fatigue (73 % contre 63 %) de l'échelle EORTC QLQ-C30 semblent similaires chez les participants ayant reçu le ravulizumab et l'éculizumab, respectivement. Bien qu'il s'agisse d'un outil reconnu et validé pour évaluer les patients atteints d'un cancer, celui-ci n'a pas été validé dans le contexte de l'HPN. Certains auteurs suggèrent cependant que ce questionnaire peut être utilisé, car les symptômes de la maladie peuvent s'apparenter à ceux de certains cancers hématologiques (Schwartz 2021).

L'impact d'une fréquence d'administration réduite sur la qualité de vie n'a pas été formellement abordé auprès des patients dans cette étude. Ainsi, l'effet du ravulizumab sur la qualité de vie semble similaire à celui de l'éculizumab. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude.

<u>Étude 302</u>

Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à devis ouvert et à répartition aléatoire, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du ravulizumab à celles de l'éculizumab chez des adultes atteints d'HPN recevant l'éculizumab à dose thérapeutique homologuée depuis au moins 6 mois. Il a été réalisé chez 195 personnes dont la condition est considérée comme cliniquement stable,

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

notamment avec un taux sérique de LDH inférieur ou égal à 1,5 fois la LSN. Tout comme dans l'étude 301, tous les participants devaient être préalablement vaccinés contre les infections à méningocoques. Les patients présentant un antécédent d'infection à méningocoque, ceux ayant reçu une greffe de la moelle osseuse, ceux de poids corporel inférieur à 40 kg et ceux ayant présenté un taux sérique de LDH supérieur ou égal à 2 fois la LSN dans les 6 mois précédant le début de l'étude étaient exclus. Étaient aussi exclus les participants recevant 1 dose d'éculizumab supérieure à la dose homologuée pour le traitement de l'HPN.

La répartition aléatoire des participants a été effectuée par stratification selon leur antécédent de transfusions dans la dernière année (≥ 1 ou 0). Les patients ont été appelés à continuer l'éculizumab ou recevoir le ravulizumab à 1 dose déterminée selon leur poids corporel, de façon semblable à l'étude 301. Le traitement était administré pendant 26 semaines. Après cette période, les personnes recevant le ravulizumab pouvaient le continuer pendant 2 ans, et celles recevant l'éculizumab passaient au ravulizumab.

Le paramètre d'évaluation principal est l'étendue de l'hémolyse, définie par la variation du taux de LDH entre le début de l'étude et le jour 183. Les paramètres d'évaluation secondaires principaux sont la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse, la différence du score FACIT-F à la fin de l'étude par rapport aux valeurs initiales, la proportion de patients ayant évité le recours à la transfusion et la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable.

La non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab est établie si la borne inférieure de l'IC95 % de la différence du taux de variation de LDH entre les jours 1 et 183 entre les traitements est supérieure à -15 %. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres d'évaluation secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée avec un seuil de signification bilatéral de 5 %. Si la non-infériorité est établie pour tous les critères d'évaluation secondaires principaux, la supériorité est évaluée dans l'ordre suivant : la variation du taux de LDH, la variation du score de FACIT-F, la proportion de patients présentant une crise d'hémolyse, la proportion de patients présentant un taux d'Hb stable, puis la proportion de patients n'ayant pas nécessité de transfusion. Les principaux résultats à 26 semaines, obtenus sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude 302 (Kulasekararaj 2019)

Paramètre d'évaluation	Ravulizumab (n = 97)	Éculizumab (n = 98)	Différence (IC95 %)
Variation de la moyenne des moindres carrés du taux de LDH	-0,82 %	8,4 %	9,2 % (-0,42 % à 18,80 %)[a]
Manifestation d'hémolyse[b,c]	0 %	5,1 %	5,10 % (-8,90 % à 19,0 %)[d]
Différence du score FACIT-F[e]	2,0	0,54	1,50 (-0,20 à 3,20)[f]
Évitement de transfusions[b]	87,6 %	82,7 %	5,5 % (-4,3 % à 15,7 %)[g]
Stabilisation de l'Hb[b,h]	76,3 %	75,5 %	1,4 % (-10,4 % à 13,3 %)[i]

FACIT-F : *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*; Hb : Hémoglobine; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; LDH : Lactate déshydrogénase.

a La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -15 %

b Résultat présenté en proportion de patients.

c L'hémolyse est définie comme l'apparition ou détérioration d'au moins 1 signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire (fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, Hb < 100 g/l), 1 événement vasculaire majeur (thrombose, dysphagie, dysfonction érectile) en concomitance avec un taux de LDH ≥ 2 x la LNS après une réduction antérieure de celle-ci à un taux ULN < 1,5 x la LNS.

d La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %

e Questionnaire mesurant la perception de la fatigue et de l'impact de celle-ci et de la maladie sur les activités quotidiennes et le niveau de fonction selon 5 domaines. Le score de chaque domaine varie de 0 à 4 points. Une diminution des unités indique une détérioration de l'état. Une amélioration du score total de 3 points peut être considérée comme cliniquement significative (Nordin).

f La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -3.

g La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %

h L'Hb est considérée comme stable si elle ne diminue pas de ≥ 20 g/l entre les jours 1 et 183, sans recours à la transfusion.

I La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -20 %.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable (phase III, étude de non-infériorité à répartition aléatoire).
- Tout comme pour l'étude 301, les experts consultés sont d'avis que la borne de non-infériorité de l'IC95 % fixé à -15 % semble supérieure à la différence minimale cliniquement pertinente. Néanmoins, l'utilisation d'une borne plus restreinte aurait requis un nombre plus élevé de participants, ce qui est difficile dans le contexte d'une maladie rare. Par conséquent, la borne est jugée acceptable. Par ailleurs, les analyses ultérieures de la FDA avec des marges plus restreintes de -10 % réduisent l'incertitude sur tous les paramètres, à l'exception de la proportion de patients avec une stabilisation de l'Hb. La borne de non-infériorité pour ce paramètre excède la marge de -10 % de 0,4 %.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer certains paramètres subjectifs, telles l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques comme les symptômes de la maladie. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre principal, le risque de biais est atténué.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire est adéquate et la stratification est basée sur un élément cliniquement important, puisque le recours à la transfusion est un indicateur de l'efficacité de la thérapie.

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

- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'étude porte sur un nombre adéquat de patients selon la taille d'échantillon prévue.
- La durée de 26 semaines est acceptable pour évaluer les paramètres principaux, mais trop courte pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme.
- Bien qu'il s'agisse d'un paramètre intermédiaire dont la signification clinique est moins claire que la normalisation du taux de LDH, la variation du taux de LDH est jugée acceptable par les experts considérant qu'il s'agit de patients dont la maladie est déjà stabilisée et que des paramètres secondaires principaux pertinents sont également évalués, dont le taux de crises d'hémolyse et la proportion de patients ayant évité une transfusion.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation. Bien que l'utilisation de la population PP soit préférable pour les études de non-infériorité, les analyses principales sont effectuées chez la population ITT. Néanmoins, des analyses de sensibilité ont été effectuées sur la population PP pour les paramètres principaux et secondaires principaux.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge moyen de 47,7 ans, présentent une durée médiane de la maladie de 12,2 ans depuis le diagnostic et reçoivent l'éculizumab depuis en moyenne 5,8 ans.
- La proportion de participants d'origine caucasienne (56,9 %) n'est pas représentative de la population à traiter au Québec. Les experts consultés estiment cependant que cela est peu susceptible d'influencer la portée des résultats, puisque l'origine ethnique n'est pas un facteur pronostic important de la maladie.
- L'éculizumab est un comparateur, car il constitue le standard de soins pour le traitement de l'HPN.

Les résultats démontrent que le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab quant à la variation du taux de LDH entre les jours 0 et 183. Les analyses ont aussi démontré la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab pour tous les paramètres secondaires. La non-infériorité de tous les critères d'évaluation secondaires principaux étant établie, la supériorité a été évaluée selon l'approche hiérarchisée décrite précédemment. Le seuil de signification pour la supériorité n'a pas été atteint pour le 1er paramètre testé. Par conséquent, l'évaluation de la supériorité quant aux autres paramètres n'a pas été effectuée.

Quant à l'innocuité, le profil d'effets indésirables du ravulizumab est similaire à celui rapporté dans l'étude 301. Aucun épisode d'infection méningococcique, de décès, ou d'abandon en raison d'effets indésirables n'a été rapporté dans l'étude. Comme l'étude 301, l'étude 302 suggère que la toxicité du ravulizumab est comparable à celle de l'éculizumab, et que le passage de l'éculizumab au ravulizumab est peu probable de causer de nouveaux signaux de toxicité.

En ce qui concerne la qualité de vie des patients rapportée à l'aide du questionnaire FACIT-F, le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab. Pour le questionnaire QLQ-C30, les proportions de patients ayant démontré une amélioration cliniquement significative de ≥ 10 points des critères de qualité de vie globale, du niveau de fonctionnalité et de la fatigue semblent similaires chez les participants ayant reçu le ravulizumab et l'éculizumab. Ainsi, le passage de l'éculizumab au ravulizumab ne semble pas affecter la qualité de vie des patients. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert et du

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

fait que les questionnaires utilisés ne sont pas validés pour l'HPN. L'impact d'une administration moins fréquente sur la qualité de vie n'a d'ailleurs pas été abordé à l'aide d'un outil validé.

Données à plus long terme

Les résultats à 2 ans des études 301 et 302 (Kulasekararaj 2022) suggèrent un effet durable sur les paramètres d'évaluation des études respectives. Aucun nouveau signal de toxicité n'a été rapporté pendant la période de prolongation des 2 études. Ces résultats sont empreints d'incertitude considérant l'absence de comparateur après la semaine 26 et la nature exploratoire des analyses. Il paraît donc difficile de tirer des conclusions quant à l'efficacité et la sécurité à long terme du ravulizumab chez les patients préalablement traités par l'éculizumab et chez les patients présentant un bon contrôle de la maladie par l'éculizumab.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication de l'Association québécoise d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Celle-ci rapporte les résultats d'entrevues individuelles avec 5 personnes atteintes d'HPN. Les participants ont décrit l'impact important de la maladie sur leur quotidien, en ce qui a trait à l'impossibilité de travailler, à la fréquence des rendez-vous médicaux nécessaires et aux longs séjours d'hospitalisation. Ils soulèvent d'ailleurs la contrainte de demeurer à proximité du centre de traitement et de l'incapacité de voyager sans avoir à interrompre le traitement par l'éculizumab, qui doit être administré tous les 14 jours. À cet égard, les répondants ont indiqué que la possibilité de recevoir un traitement au moins aussi efficace que l'éculizumab à de plus longs intervalles réduirait sans aucun doute le fardeau de la maladie et aurait un effet bénéfique sur leur qualité de vie.

Perspective du clinicien

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

- L'accès aux inhibiteurs du complément a changé la vie des patients atteints d'HPN.
- En l'absence de traitement chez les patients symptomatiques, il s'agit d'une maladie mortelle. Il est attendu que tous les patients québécois atteints d'HPN et présentant des symptômes d'hémolyse reçoivent l'éculizumab indéfiniment dans le paysage thérapeutique actuel.
- Le besoin de santé pour les patients atteints d'HPN est assez bien comblé actuellement par l'éculizumab. Cependant, ces cliniciens rapportent que certains de leurs patients présentent quand même des symptômes aigus d'hémolyse ou un état d'hémolyse persistante et qu'ils ont besoin de transfusions sanguines fréquentes, malgré l'éculizumab prescrit à la dose recommandée dans la monographie de produit (Alexion 2021). Les cliniciens consultés rapportent d'ailleurs quelques cas de maladie moins bien contrôlée chez des patients ayant un indice de masse corporelle élevé. Ce moins bon contrôle de la maladie se traduit par l'utilisation de ressources de santé supplémentaires et de plus nombreux déplacements pour les patients. Lorsque ces options sont disponibles, les cliniciens envisagent d'augmenter la dose d'éculizumab au-delà de la dose homologuée ou de commencer le ravulizumab dont la dose est ajustée en fonction du poids corporel de la personne.

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

- Il est attendu que la majorité des effets indésirables associés au ravulizumab, au même titre que l'éculizumab, survienne rapidement à la suite de l'administration et que ceux-ci durent quelques jours. Ainsi, bien que la proportion et la nature des effets indésirables soient très similaires pour les 2 groupes dans l'étude 301, les experts mentionnent que la fréquence de ces effets indésirables pourrait être moindre avec le ravulizumab en raison du nombre inférieur d'administrations.
- Le profil d'innocuité acceptable du ravulizumab et de l'éculizumab permet leur administration hors des centres hospitaliers pour les patients dont la condition est stable et qui tolèrent bien le médicament, principalement en clinique externe de perfusion et parfois à domicile ou en centre local de services communautaires (CLSC).
- La lourdeur du régime posologique de l'éculizumab est peu propice à un horaire de travail régulier ou à la planification de déplacements ou voyages. Les cliniciens soulèvent aussi les difficultés organisationnelles rencontrées lorsqu'un changement d'horaire d'administration est requis. Par conséquent, le passage d'une injection toutes les 2 semaines à une injection toutes les 8 semaines est jugé avantageux dans le contexte du traitement de l'HPN, ce qui concorde avec ce que les patients ont rapporté dans leur communication.
- Environ la moitié des patients suivis par les cliniciens consultés reçoivent actuellement le ravulizumab. Les cliniciens ne rapportent aucune perte de contrôle des symptômes, y compris chez les patients ayant eu un contrôle sous-optimal avec l'éculizumab. Par conséquent, ils n'envisagent pour aucun de ces patients le retour à l'éculizumab.
- Selon les cliniciens, les résultats à 2 ans des études 301 et 302, leur expérience clinique du ravulizumab et le recul qu'offre l'utilisation depuis quelques années de ce médicament aux États-Unis contribuent à réduire l'incertitude quant à l'efficacité et l'innocuité à long terme du ravulizumab.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

<u>Besoin de santé</u>

- L'HPN est une maladie rare et mortelle lorsqu'elle n'est pas traitée, avec une prévalence estimée à 1-9/1 000 000 personnes.
- L'éculizumab, inhibiteur du complément, est le seul traitement inscrit sur les listes pour cette condition et constitue le standard de soins au Québec pour les patients présentant des signes ou symptômes d'hémolyse.
- Selon les cliniciens consultés, les patients qui obtiennent un contrôle sous-optimal de la maladie grâce à l'éculizumab administré par perfusion I.V. à raison de 900 mg toutes les 2 semaines se font généralement offrir une dose plus élevée, hors monographie, lorsque cette option est remboursée par leur assureur privé.
- Le ravulizumab possède une demi-vie d'élimination 4 fois plus longue que l'éculizumab, ce qui permet son administration toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines, et la dose est ajustée en fonction du poids du patient, contrairement à celle de l'éculizumab.
- Il demeure un besoin de traitements d'efficacité supérieure à celle des produits actuellement inscrits sur les listes, notamment pour réduire la fréquence et l'ampleur des crises d'hémolyse et pour augmenter l'indépendance vis-à-vis des transfusions. Sont également souhaitables des

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

traitements améliorant la qualité de vie des patients et présentant un profil de toxicité favorable ainsi qu'une plus grande facilité d'administration.

Bénéfices cliniques

- Les résultats d'efficacité et d'innocuité du ravulizumab reposent sur 2 études de non-infériorité, 301 et 302, dont les devis sont jugés respectivement de qualité méthodologique adéquate et acceptable.
- La durée des études comparatives de 6 mois est courte pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du ravulizumab. Selon les cliniciens consultés, les phases de prolongations non comparatives de ces études et le recul qu'offre l'expérience clinique du ravulizumab mitigent l'incertitude quant à la durée des études.
- Les bornes de non-infériorité de l'IC95 % fixées dans les études 301 et 302 sont jugées trop larges. Des analyses ultérieures plus restrictives rassurent pour ce qui est de l'incertitude associée aux bornes de non-infériorité.
- Les paramètres d'évaluation principaux des études sont cliniquement importants. Il s'agit de paramètres intermédiaires dont certains, comme la normalisation du taux de LDH, seraient prédicteurs de la survie attendue dans le contexte de l'HPN.
- Les résultats de l'étude 301 démontrent la non-infériorité du ravulizumab comparativement à l'éculizumab chez les personnes naïves aux inhibiteurs du complément en ce qui concerne l'évitement de transfusions, la normalisation des taux de LDH, la variation du taux de LDH, le taux d'hémolyse et la stabilisation de l'Hb.
- Les résultats de l'étude 302 démontrent la non-infériorité du ravulizumab comparativement à l'éculizumab chez les personnes dont la condition est stable grâce à l'éculizumab depuis au moins 6 mois en ce qui concerne la variation du taux de LDH, le taux d'hémolyse, l'évitement de transfusions et la stabilisation de l'Hb.
- La supériorité du ravulizumab comparativement à l'éculizumab n'a pas été démontrée dans les études 301 et 302.
- Les résultats de ces études montrent que la fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables observées avec le ravulizumab sont comparables à celles avec l'éculizumab.
- Les données à 2 ans des études 301 et 302 ne suggèrent pas de perte d'efficacité du ravulizumab ou de nouveaux signaux de toxicité.
- Les résultats des études montrent que la qualité de vie des patients traités par le ravulizumab est comparable à celle des patients traités par l'éculizumab. Cela a été mesuré par des outils non reconnus, ni validés pour l'HPN.
- Les communications reçues de patients exposent l'impact important de la maladie et des traitements sur leur qualité de vie. Ils ont indiqué que la possibilité de recevoir un traitement au moins aussi efficace que l'éculizumab à de plus longs intervalles réduirait le fardeau de la maladie et du traitement, et aurait un effet bénéfique sur leur qualité de vie.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du ravulizumab est reconnue pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Motifs de la position majoritaire

- La majorité des membres sont d'avis que les données provenant des études 301 et 302 permettent de reconnaître l'efficacité du ravulizumab pour le traitement de l'HPN.
- Les données provenant des études 301 et 302 montrent la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab quant à son efficacité pour le traitement de l'HPN, tant chez les patients naïfs aux inhibiteurs du complément que chez ceux déjà traités par l'éculizumab.
- Les membres considèrent que le ravulizumab est globalement bien toléré. Son profil d'innocuité est similaire à celui de l'éculizumab.
- Les membres sont sensibles à l'importance d'une réduction de la fréquence des injections, rapportée par les patients atteints d'HPN.
- Le ravulizumab représente une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints d'HPN.

Motifs de la position minoritaire

- Considérant que le besoin de santé est déjà relativement bien comblé par l'éculizumab, certains membres sont d'avis que l'incertitude est trop importante pour reconnaître la valeur thérapeutique du ravulizumab. Cette incertitude repose notamment sur le choix des paramètres d'évaluation principaux des études. En effet, il s'agit de paramètres intermédiaires pour l'évaluation de la capacité du ravulizumab à réduire l'hémolyse et prolonger la vie des patients atteints d'HPN. Par ailleurs, aucun avantage n'a été démontré afin de contrebalancer cette incertitude, notamment sur la qualité de vie. De plus, l'impact de la demi-vie d'élimination plus longue du ravulizumab par rapport à celle de l'éculizumab sur certaines complications, dont les infections à méningocoque, est inconnue en absence de données d'innocuité à long terme.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'Ultomiris[MC] et celui de son comparateur ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de l'HPN se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition d'Ultomiris[MC] et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel du traitement[c]
Ravulizumab Sol. Perf. I.V. Ultomiris[MC], Alexion	≥ 40 kg et < 60 kg : 2 400 mg au jour 1, puis 3 000 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines ≥ 60 kg et < 100 kg : 2 700 mg au jour 1, puis 3 300 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines ≥ 100 kg : 3 000 mg au jour 1, puis 3 600 mg au jour 15, puis toutes les 8 semaines	[redacted] $/flacon de 30 ml (10 mg/ml)	Première année : [redacted] à [redacted] $ Années subséquentes : [redacted] à [redacted] $
COMPARATEURS			
Éculizumab Sol. Perf. I.V. Soliris[MC], Alexion	≥ 40 kg : 600 mg toutes les semaines pendant 4 semaines, 900 mg à la semaine 5, puis 900 mg toutes les 2 semaines	6 675 $/flacon de 30 ml (10 mg/ml)	Première année : 583 734 $ Années subséquentes : 569 140 $

Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit. Elle varie selon le poids du patient.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de celui de la *Liste des médicaments.*

c Le calcul de ce coût repose sur l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du ravulizumab comparativement à l'éculizumab pour le traitement de l'HPN. Cette analyse se base sur les données d'efficacité et d'innocuité tirées des études 301 et 302. À partir de ces données, le fabricant suppose notamment un avantage de qualité de vie en faveur du ravulizumab par rapport à son comparateur.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse semble adéquate dans l'ensemble, il n'a pas la même interprétation des résultats cliniques des études 301 et 302; celle-ci soutient plutôt une non-infériorité entre les traitements quant à l'efficacité, l'innocuité et la qualité de vie des patients. Dans ces circonstances, une analyse de minimisation des coûts est plutôt réalisée par l'INESSS afin de comparer le coût de traitement du ravulizumab à celui de l'éculizumab selon une perspective sociétale et un horizon temporel de 3 ans. Bien que les patients soient traités à vie, un horizon temporel plus court a été retenu, puisqu'au-delà de cette période, le différentiel de coût relatif demeure sensiblement le même. Les principaux paramètres de l'analyse sont les suivants :

- Coût d'acquisition du médicament : Il a été estimé à partir du prix de vente garanti soumis de la posologie indiquée dans la monographie de produit et calculé pour un poids moyen de 76 kg.
- Coûts d'administration : Ces coûts ont été estimés en tenant compte des durées moyennes de perfusion de chacun des traitements ainsi que des coûts pour des soins infirmiers à domicile, selon le tarif correspondant tiré de l'Annexe 1, portant sur la facturation des services rendus en externe

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

pour les responsabilités autres que celles du ministère de la Santé et des Services sociaux, de la circulaire 2022-009. Il convient toutefois de préciser que, pour la majorité des patients, ce service est offert et payé par le programme de soutien patient du fabricant.

- Coûts indirects : L'analyse a été réalisée selon une perspective sociétale qui inclut, entre autres, les coûts indirects, notamment ceux de perte de productivité. Il est estimé que les patients perdent environ un quart ou une demi-journée de travail afin de recevoir leurs perfusions intraveineuses. Cela se base sur les durées moyennes de perfusion de chacun des produits, qui est de 102 minutes pour la dose d'attaque, et de 120 minutes pour la dose de maintien dans le cas du ravulizumab et de 35 minutes dans le cas de l'éculizumab.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le ravulizumab à l'éculizumab pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (INESSS)

Médicament	Ravulizumab	Éculizumab
SCÉNARIO DE BASE[a] (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coût moyen total	[redacted] à [redacted] $	1 729 024 à 1 738 945 $
Coûts d'acquisition en médicament	[redacted] $	1 724 415 $
Coûts d'administration[b]	0 à 5 183 $	0 à 9 920 $
Coûts indirects[c]	2 420 $	4 610 $

a L'analyse a été réalisée selon la perspective sociétale et un horizon temporel fixé à 3 ans. La perspective de l'analyse et l'horizon temporel n'ont toutefois pas d'impact sur les conclusions de l'analyse.

Il en ressort que, sur un horizon temporel de 3 ans et selon une perspective sociétale, le traitement d'un patient par le ravulizumab plutôt que par l'éculizumab s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option [redacted] coûteuse.

À noter qu'en 2011, l'éculizumab avait été jugé non efficient comparativement aux meilleurs soins de soutien et avait fait l'objet d'un avis de refus d'inscription pour des raisons économiques (INESSS 2011). De plus, en 2022, le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) a délivré une ordonnance finale pour l'éculizumab concernant son prix (CEPMB 2022). En août 2021, il a fait l'objet d'une entente d'inscription (INESSS 2021).

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

L'administration toutes les 8 semaines du ravulizumab au lieu de toutes les 2 semaines pour l'éculizumab représente un avantage, particulièrement dans le contexte d'un traitement à vie. Cet avantage se traduit par une diminution de la fréquence des déplacements des patients vers des cliniques externes de perfusion et des frais associés à ces déplacements. Par ailleurs, cet avantage pourrait avoir un impact positif sur la qualité de vie des patients et leur assiduité au travail.

Une partie des ressources actuellement mobilisées pour l'administration de l'éculizumab pourrait être réallouée à d'autres prestations de services.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du ravulizumab sur les listes pour le traitement de l'HPN. Elle repose notamment sur des données

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

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	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	20, 24 et 28[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du ravulizumab (sur 3 ans)		
Naïfs[b]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	90, 90 et 90 %
Expérimentés[c]	[redacted], [redacted] et [redacted] %	90, 90 et 90 %
Principale provenance de ces parts de marché	Éculizumab	Éculizumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel par personne traitée		
Ravulizumab		
Naïfs[b]	[redacted] $	[redacted] $
Expérimentés[c]	[redacted] $	[redacted] $
Éculizumab		
Naïfs[b]	[redacted] $	[redacted] $
Expérimentés[c]	[redacted] $	[redacted] $

a Ces estimations se basent sur les statistiques de facturation de la RAMQ dans la période s'échelonnant de 2017 à 2021.
b Les patients naïfs sont ceux qui sont nouvellement diagnostiqués et qui ne sont pas traités par l'éculizumab.
c Les patients expérimentés sont les patients qui sont présentement traités par l'éculizumab.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu sur la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Une modification a également été apportée aux parts de marché. Le fabricant estime obtenir [redacted] % des parts de marché pour les patients expérimentés, soit les patients présentement traités par l'éculizumab. L'INESSS considère que cette proportion est sous-estimée, notamment en raison de la commodité d'administration du ravulizumab. Il estime plutôt qu'une très faible proportion de patients traités à l'éculizumab ne le remplaceraient pas par le ravulizumab. Ainsi, des parts de marché de 90 % ont plutôt été retenues pour ces patients.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Ultomiris[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	5 594 030 $	10 260 564 $	11 864 509 $	27 719 103 $
Nombre de personnes	18	22	26	26[b]
IMPACT NET				
RAMQ[c]	20 308 $	-1 251 530 $	-1 902 890 $	-3 134 112 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		-2 274 731 $
		Scénario supérieur		s. o.

s. o. : Sans objet.

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

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise de parts de marché plus faible (80 %) pour les patients naïfs et une augmentation graduelle des prises de part de marché pour s'établir à 60, 70 et 80 % pour les patients expérimentés.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 3,1 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du ravulizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 26 patients seraient traités au cours de ces années.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

Besoin de santé

- L'HPN est une maladie rare et mortelle lorsqu'elle n'est pas traitée.
- L'éculizumab constitue le standard de soins au Québec pour les patients présentant des signes ou symptômes d'hémolyse.
- Il demeure un besoin de traitements d'efficacité supérieure, notamment pour réduire la fréquence et l'ampleur des crises d'hémolyse et pour augmenter l'indépendance vis-à-vis des transfusions. Sont également souhaitables des traitements améliorant la qualité de vie des patients et présentant un profil de toxicité favorable ainsi qu'une plus grande facilité d'administration.

Bénéfices cliniques

- Les résultats de 2 études de non-infériorité, 301 et 302, dont les devis sont jugés respectivement de qualité méthodologique adéquate et acceptable, démontrent que l'efficacité du ravulizumab est non inférieure à celle de l'éculizumab et que le profil de toxicité de ces traitements est comparable. Les résultats de ces études montrent une qualité de vie similaire chez les personnes traitées par le ravulizumab ou l'éculizumab.
- Selon les communications reçues de la part de patients, l'augmentation de l'intervalle entre les injections, passant de 1 administration toutes les 2 semaines dans le cas de l'éculizumab à 1 toutes les 8 semaines dans le cas du ravulizumab, réduirait le fardeau du traitement et améliorerait leur qualité de vie.

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

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition annuel du ravulizumab est de [redacted] $ dans la première année et de [redacted] $ dans les années subséquentes. Il est [redacted] à celui de l'éculizumab tant dans la première année (583 734 $) que dans les années subséquentes (569 140 $).
- Une analyse de minimisation des coûts comparant le ravulizumab à l'éculizumab a été retenue pour évaluer l'efficience du traitement. Il ressort de cette analyse que le ravulizumab ([redacted] à [redacted] $) constitue une alternative thérapeutique d'un coût [redacted] à celui de l'éculizumab (1 729 024 à 1 738 945 $) pour des bénéfices de santé comparables.
- Lors de son évaluation, l'éculizumab avait été jugé non efficient comparativement aux meilleurs soins de soutien et avait fait l'objet d'un avis de refus d'inscription pour des raisons économiques (INESSS 2011). De plus, en 2022, le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) a délivré une ordonnance finale pour l'éculizumab concernant son prix (CEPMB 2022). En août 2021, il a fait l'objet d'une entente d'inscription (INESSS 2021).

Fardeau budgétaire

- Des économies d'environ 3,1 M$ pourraient être générées au sein du budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du ravulizumab pour le traitement de l'HPN. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 26 patients seraient traités.

Capacité organisationnelle

- L'administration des inhibiteurs du complément peut se faire hors des centres hospitaliers, principalement en clinique externe de perfusion. Les processus, ressources et professionnels consacrés à l'administration des inhibiteurs du complément sont déjà en place, et l'inscription du ravulizumab pourrait permettre une utilisation moindre de ces ressources.

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 Ultomiris[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que le ravulizumab est non inférieur à l'éculizumab quant à l'efficacité.
- Ils considèrent aussi que le profil d'innocuité du ravulizumab est acceptable et similaire à celui de l'éculizumab.
- Les membres jugent que la possibilité de recevoir un traitement non inférieur toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines constitue un avantage important pour les patients.
- Bien que le coût de traitement par le ravulizumab soit [redacted] à celui de l'éculizumab, les membres estiment qu'une atténuation du fardeau économique est requise pour tenir compte du fait que ce dernier, même si récemment inscrit en raison d'une entente

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

d'inscription, n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation en 2011. À ce moment, l'INESSS avait rappelé au fabricant que le coût de traitement exigé excédait ce qu'il était raisonnable d'assumer dans le cadre d'un régime public. La justification d'un prix si élevé devait faire l'objet d'une meilleure documentation de la part du fabricant.

- Son usage engendrerait des économies de l'ordre de 3,1 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 26 patients.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Au moins 1 biosimilaire d'éculizumab (Amgen) est en cours d'évaluation à Santé Canada. Advenant leur commercialisation, leur coût devrait être considéré pour établir une atténuation raisonnable du fardeau économique afin que l'inscription du ravulizumab constitue une décision responsable, juste et équitable.

Soliris[MC] (éculizumab)

Dans un souci de cohérence, advenant l'inscription du ravulizumab pour le traitement de l'HPN, une modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'éculizumab sur les listes des médicaments devrait être effectuée. L'indication reconnue pour le paiement deviendrait la suivante :

- pour le traitement des personnes atteintes d'hémoglobinurie paroxystique nocturne symptomatique qui présentent une hémolyse, corroborée par une concentration sérique de lactate déshydrogénase élevée, et dont l'état de santé est caractérisé par au moins 1 des éléments suivants :

  - un événement thromboembolique traité par un anticoagulant;
  - l'administration d'au moins 4 transfusions de globules rouges au cours des 12 derniers mois;
  - une anémie définie par une concentration sérique d'hémoglobine mesurée à au moins 2 reprises, inférieure à 100 g/l et accompagnée de symptômes d'anémie, ou inférieure ou égale à 70 g/l;
  - une insuffisance pulmonaire définie par la présence d'une dyspnée invalidante, de douleurs thoraciques limitant les activités quotidiennes ou d'hypertension artérielle pulmonaire;
  - une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min;
  - des spasmes musculaires qui entraînent de la douleur dont l'intensité est telle qu'une hospitalisation ou un traitement analgésique par des opiacés est requis.

  La première autorisation est d'une durée maximale de 6 mois, aux doses maximales suivantes :

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

600 mg tous les 7 jours pendant les 4 premières semaines, puis
900 mg pour la 5e dose 1 semaine plus tard, et
900 mg toutes les 2 semaines par la suite.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique démontré par une diminution de l'hémolyse, corroborée par une réduction significative de la concentration sérique de lactate déshydrogénase par rapport à la concentration sérique antérieure au début du traitement.

Les autorisations subséquentes sont d'une durée maximale de **12** ~~6~~ mois à la dose maximale de 900 mg toutes les 2 semaines.

Il est à noter que l'éculizumab n'est pas autorisé en combinaison avec un autre inhibiteur du complément C5 utilisé dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alexion Pharma GmbH (Alexion)**. Monographie de produit SOLIRIS[MC]. Zurich (Suisse); 2021.
- **Brodsky RA.** Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Post TW, ed. UpToDate (Mai 2022). Waltham, MA: UpToDate Inc.
- **Cella D, Lai JS, Chang CH, et coll**. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer. 2002 Jan 15;94(2):528-38. doi: 10.1002/cncr.10245. PMID: 11900238.
- **Food and Drug Administration (FDA).** 21 décembre 2018. Multi-disciplinary review and evaluation, Ultomiris, International non-proprietary name: ravulizumab. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761108Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- **Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, et coll.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017 May 18;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28. PMID: 28516949; PMCID: PMC7879566.
- **Hillmen P, Muus P, Roth A, et coll**. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013;162(1):62-73
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Soliris[MC] – Hémoglobinurie paroxystique nocturne.Québec. Qc :INESSS;2009. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/soliris-781.html
- **Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et coll**. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. Eur J Haematol. 2022 May 3. doi: 10.1111/ejh.13783. Epub ahead of print. PMID: 35502600.
- **Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et coll**. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. Eur J Haematol. 2021 Mar;106(3):389-397. doi: 10.1111/ejh.13564. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33301613; PMCID: PMC8246907.
- **Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et coll**. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor–experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019;133(6):540-549. doi:10.1182/blood-2018-09-876805.
- **Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et coll.** Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood. 2019;133(6):530-539. doi:10.1182/blood-2018-09-876136.
- **Montan I, Löwe B, Cella D, et coll**. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. Value Health. 2018 Nov;21(11):1313-1321. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.013. Epub 2018 May 16. PMID: 30442279.

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

- **Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, et coll**. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review. BMC Med Res Methodol. 2016;16:62. Published 2016 May 26. doi:10.1186/s12874-016-0167-6
- **Orphanet.** Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. Janvier 2022, Numéro 1. [En ligne.] Disponible à : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf.
- **Patriquin, CJ, Kiss, T, Caplan, S, et coll.** How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Eur J Haematol. 2019; 102: 36– 52. https://doi.org/10.1111/ejh.13176.
- **Pu JJ, Mukhina G, Wang H, et coll**. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia. Eur J Haematol. 2011 Jul;87(1):37-45. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01615.x. PMID: 21447004; PMCID: PMC3120909.
- **Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, et coll**. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. Eur J Haematol. 2021 Aug;107(2):211-218. doi: 10.1111/ejh.13640. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34060690.
- **Santé Canada.** Sommaire de motifs de décision (SMD) portant sur Ultomiris. Émis le 2020/03/02. [En ligne. Page consultée le 5 juin 2022] Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00463#AClinBasisHeader.
- **Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, et coll**. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. Therapeutic Advances in Hematology. 2020;11:2040620720966137. doi:10.1177/2040620720966137.
- **Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et coll.** Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014 May;99(5):922-9. doi: 10.3324/haematol.2013.093161. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24488565; PMCID: PMC4008114.
- **Schwartz CE, Stark RB, Borowiec K, et coll**. No impact of Asian ethnicity on EORTC QLQ-C30 scores: Group differences and differential item functioning in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Health Qual Life Outcomes. 2021 Sep 28;19(1):228. doi: 10.1186/s12955-021-01860-3. PMID: 34583705; PMCID: PMC8477512.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Amgen	Amgevita (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Amgen	Amgevita (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Amgen	Amgevita (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Amgen	Mvasi	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Refus d'inscription	Liste des médicaments-Établissements Valeur thérapeutique
Amgen	Mvasi	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (16 ml)	Refus d'inscription	Liste des médicaments-Établissements Valeur thérapeutique
Alexion	Ultomiris	ravulizumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (30 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
BGP Pharma	Hulio (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
BGP Pharma	Hulio (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
BGP Pharma	Hulio (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Fresenius	Addnutriv	chrome-cuivre-fer-manganèse-iode-fluorure-molybdène-sélénium-zinc	Sol. Perf. I.V.	0,001 mg – 0,038 mg – 0,11 mg – 0,0055 mg – 0,013 mg – 0,095 mg – 0,0019 mg – 0,0079 mg – 0,5 mg/ml	Inscription	Liste des médicaments-Établissements

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Incyte	Minjuvi	tafasitamab	Pd. Perf. I.V.	200 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Novartis	Cosentyx (seringue)	sécukinumab	Sol. Inj. S.C.	150 mg/ml (1 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Novartis	Cosentyx (stylo)	sécukinumab	Sol. Inj. S.C.	150 mg/ml (1 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Roche	Rozlytrek	entrectinib	Caps.	100 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Roche	Rozlytrek	entrectinib	Caps.	200 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Sandoz	Hyrimoz (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Sandoz	Hyrimoz (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Sandoz	Hyrimoz (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
en lien avec Cosentyx						
Amgen	Amgevita (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	Toutes les teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Amgen	Amgevita (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ ml (0,8 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
BGP Pharma	Hulio (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	Toutes les teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
BGP Pharma	Hulio (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Celltrion	Yuflyma (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	100 mg/ml (0,4 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Celltrion	Yuflyma (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	100 mg/ml (0,4 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Fresenius	Idacio (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Fresenius	Idacio (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Jamp	Simlandi (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	Toutes les teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Jamp	Simlandi (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	100 mg/ml (0,4 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Organon	Hadlima (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ ml (0,8 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Organon	Hadlima PushTouch (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ ml (0,8 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Sandoz	Hyrimoz (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	Toutes les teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Sandoz	Hyrimoz (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	Toutes les teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Abrilada (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	Toutes les teneurs	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Abrilada (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
U.C.B.	Cimzia	certolizumab pegol	Sol. Inj. S.C. (ser)	200 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
U.C.B.	Cimzia	certolizumab pegol	Sol. Inj. S.C. (stylo)	200 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Organon	Brenzys (seringue)	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Organon	Brenzys (seringue)	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Organon	Erelzi (seringue)	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Organon	Erelzi SensoReady Pen	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Lilly	Taltz	ixékizumab	Sol. Inj. S.C.	80 mg/ml (1ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Janss. Inc	Simponi	golimumab	Sol. Inj. S.C. (App.)	50 mg/ 0,5 ml	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Janss. Inc	Simponi	golimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ 0,5ml	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Amgen	Avsola	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Organon	Renflexis	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Inflectra	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
en lien avec Minjuvi						
Apotex	Apo-Lenalidomide	lénalidomide	Caps.	Toutes les teneurs	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
Celgene	Revlimid	lénalidomide	Caps.	Toutes les teneurs	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
Dr Reddy's	Reddy-Lenalidomide	lénalidomide	Caps.	Toutes les teneurs	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Jamp	Jamp Lenalidomide	lénalidomide	Caps.	Toutes les teneurs	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
Natco	NAT-Lenalidomide	lénalidomide	Caps.	Toutes les teneurs	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
Sandoz	Sandoz Lenalidomide	lénalidomide	Caps.	Toutes les teneurs	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
Taro	Taro-Lenalidomide	lénalidomide	Caps.	Toutes les teneurs	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
en lien avec Ultomiris						
Alexion	Soliris	éculizumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (30 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception

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