# AVIS À LA MINISTRE

# DE

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

**AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN SEPTEMBRE 2019**

**Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :**
**16 septembre 2019**

Québec

**Avis transmis à la ministre le 16 septembre 2019**

## TABLE DES MATIÈRES


BRIVLERA[MC] – Épilepsie ..... 4
Vimpat[MC] ..... 12
CERDELGA[MC] – Maladie de Gaucher ..... 13
DOVATO[MC] – Infection par le VIH ..... 22
POMALYST[MC] – Myélome multiple ..... 35
PRALUENT[MC] – Prévention secondaire des événements cardiovasculaires ..... 55
REKOVELLE[MC] – Stimulation ovarienne ..... 71
TECENTRIQ[MC] – Cancer du poumon à petites cellules ..... 74
TRAZIMERA[MC] – Cancer du sein et cancer gastrique métastatique ..... 89
UNITUXIN[MC] – Neuroblastome ..... 95
Proleukin[MC] ..... 111
Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (FSC-GM) ..... 111
XALKORI[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules ..... 113


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

**Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre le 16 septembre 2019**


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 à la ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

## CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

**Président**

**M. Roger Paquet,** consultant

**Membres**

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

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

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

**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

**Dr Robert Maguire,** médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

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

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

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

**Président**

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

**Vice-présidente**

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

**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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Membre citoyen**

**M. Claude Roy**

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

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

## BRIVLERA[MC] – Épilepsie

## Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Brivlera
**Dénomination commune :** Brivaracétam
**Fabricant :** U.C.B.
**Forme :** Solution injectable intraveineuse
**Teneur :** 10 mg/ml (5 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 à la ministre d'inscrire Brivlera[MC], pour administration par voie intraveineuse (I.V.), sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'épilepsie partielle réfractaire, si la condition suivante est respectée.

**Condition**

- Médicament d'exception

**Indication reconnue pour le paiement**

- pour le traitement adjuvant des personnes souffrant d'épilepsie partielle réfractaire déjà sous traitement avec le brivaracétam par voie orale, lorsque la voie orale ne peut pas être utilisée.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brivaracétam est un ligand sélectif qui possède une forte affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique (SV2A) dans le cerveau. Cette liaison est considérée comme le principal mécanisme d'action pour son activité anticonvulsivante. Le brivaracétam est indiqué « comme traitement adjuvant dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez les adultes épileptiques dont les crises ne sont pas maîtrisées de manière satisfaisante par les traitements classiques ». Le brivaracétam (Brivlera[MC]) est inscrit sur les listes des médicaments. La solution injectable I.V. est une option de rechange lorsque l'administration orale n'est pas possible. D'autres anticonvulsivants sous forme de solution I.V. sont inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*. La phénytoïne sodique (versions génériques) est un traitement de base inscrit sans restriction, alors que le lacosamide (Vimpat[MC]) est un traitement adjuvant inscrit selon certaines conditions. Il s'agit de la première demande d'évaluation de Brivlera[MC] sous forme de solution injectable I.V. par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du brivaracétam sous forme de comprimé a déjà été reconnue en juin 2017 (INESSS 2017) pour le traitement adjuvant des personnes atteintes d'épilepsie partielle réfractaire,

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

c'est-à-dire à la suite de l'échec à deux médicaments antiépileptiques appropriés et tolérés, utilisés soit en monothérapie ou en combinaison.

La présente évaluation repose sur l'appréciation de la valeur thérapeutique du brivaracétam administré par la voie I.V., en bolus ou en perfusion. Parmi les publications analysées, une étude clinique (Klein 2016) ainsi que deux études de bioéquivalence, Stockis (2016) et Valgaeren (2009), ont été retenues. L'étude de Valgaeren est soumise sous la forme d'une présentation orale.

L'étude de Stockis est un essai de phase I, à devis ouvert, en chassé-croisé et à répartition aléatoire qui a été effectué sur 25 adultes sains et à jeun. Le but de cet essai est, entre autres, d'évaluer la bioéquivalence entre une dose unique de différentes présentations de brivaracétam, notamment entre la dose de 100 mg de solution I.V. administrée en bolus avec les comprimés de 100 mg, inscrits sur les listes des médicaments. Les résultats montrent que la dose de 100 mg administrée par voie I.V. est bioéquivalente au comprimé de 100 mg, selon les critères établis par Santé Canada. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % (IC90 %) du ratio de la surface sous la courbe en fonction du temps et le ratio de la concentration plasmatique maximale ($C_{max}$) sont compris entre 80 et 125 %. Les doses administrées par voie I.V. ou orale sont interchangeables sans ajustement en raison de la similitude de leurs profils plasmatiques.

L'étude de Valgaeren est un essai de phase I, à devis ouvert et à répartition aléatoire, réalisé sur des adultes sains et à jeun. Le but de cet essai est notamment d'évaluer la bioéquivalence entre le brivaracétam I.V. 10 mg, administré en bolus ou en perfusion de 15 minutes, et les comprimés de 10 mg. Les 24 participants ont été répartis pour recevoir une dose unique de chaque traitement selon une permutation en 3 phases. Les résultats montrent que le brivaracétam I.V. administré en bolus ou en perfusion est bioéquivalent au comprimé oral, car les ratios obtenus répondent à la norme établie par Santé Canada.

L'étude de Klein est un essai de phase III, à répartition aléatoire, en quatre groupes parallèles, avec une période de préévaluation à double insu contrôlée par placebo et une période d'évaluation ouverte. Lors de la période de préévaluation, les sujets recevaient par voie orale des comprimés de brivaracétam ou un placebo, puis le brivaracétam I.V., en bolus ou perfusion, lors de la période d'évaluation. Le but de cet essai est d'évaluer l'innocuité du brivaracétam I.V. chez des sujets épileptiques. Les résultats montrent que le brivaracétam I.V., en bolus ou perfusion, est généralement bien toléré chez les patients épileptiques et son profil d'effets indésirables est semblable à celui observé avec l'usage des comprimés. Les effets indésirables liés à l'injection sont survenus chez 10 % des patients après l'administration en bolus et chez 12 % des sujets après la perfusion. Aucun effet indésirable grave ou nouveau par rapport aux comprimés n'a été rapporté.

**Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent d'une consultation avec un neurologue spécialisé dans le traitement de l'épilepsie.

Les patients épileptiques réfractaires hospitalisés chez qui l'administration de médicaments oraux n'est temporairement pas possible peuvent recevoir un traitement de base semblable ou qui diffère de celui habituellement reçu par le patient en externe. Le plus souvent, le traitement de base consistera en

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

l'utilisation par voie I.V. ou par tube nasogastrique de phénytoïne, d'acide valproïque ou de phénobarbital. Pour les patients préalablement stabilisés en externe avec l'un ou l'autre de ces traitements, il est possible qu'ils reçoivent une dose similaire ou qu'un ajustement de dose soit requis. La thérapie de base peut parfois suffire pour bien contrôler la maladie, mais il est possible que les patients qui recevaient une bithérapie orale nécessitent un traitement adjuvant.

Pour les patients qui reçoivent le brivaracétam par voie orale en externe, l'inscription de sa forme I.V. sur la *Liste des médicaments – Établissements* permettrait au personnel hospitalier de poursuivre ce même agent, ce qui éviterait le transfert vers un autre anticonvulsivant ainsi que les symptômes de sevrage et la titration de la dose du nouveau traitement que ce transfert pourrait occasionner. L'interchangeabilité des doses *per os* et I.V. du brivaracétam se fait sans ajustement de doses, ce qui limite les risques d'erreur. Finalement, il est peu probable que des patients hospitalisés reçoivent *de novo* le brivaracétam I.V. puisqu'il s'agit d'une molécule avec laquelle les cliniciens ont moins d'expérience et dont l'usage n'est recommandé qu'après l'échec à deux autres antiépileptiques.

**Perspective du patient**
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu deux lettres, l'une provenant d'Épilepsie section de Québec et l'autre de l'Association québécoise de l'épilepsie. Ces associations mentionnent que l'arrivée de nouveaux médicaments suscite toujours de l'espoir. Toutefois, aucun de leur membre n'a fait l'essai du brivaracétam administré par voie I.V.

**Besoin de santé**
L'administration du brivaracétam par voie orale peut être temporairement impossible en raison d'un problème de dysphagie grave, de malabsorption ou lorsque le réflexe de déglutition est absent. Malgré l'existence de nombreux anticonvulsivants oraux, seules quelques alternatives sont disponibles par voie injectable. Les patients qui reçoivent le brivaracétam par voie orale pourraient à l'occasion nécessiter l'administration I.V. de cet anticonvulsivant. Plusieurs avantages pourraient être liés au transfert du brivaracétam d'une voie à l'autre, telle la possibilité de contrôler plus facilement les crises épileptiques réfractaires ou d'éviter des symptômes de sevrage. Par conséquent, le brivaracétam I.V. répond à un besoin de santé chez les patients qui reçoivent les comprimés, mais pour qui la voie orale n'est pas possible.

**En conclusion,** l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du brivaracétam I.V. à la teneur de 10 mg/ml.

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

Le prix soumis d'une fiole de 50 mg de brivaracétam I.V. est de 22,40 $. Son coût de traitement journalier varie de 22 à 90 $, à raison d'une dose biquotidienne de 25 à 100 mg. À titre informatif, le coût du traitement quotidien aux comprimés de brivaracétam, peu importe la teneur, est de 8,64 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement au brivaracétam en solution injectable à celui des formulations I.V. de lacosamide, de phénytoïne et de fosphénytoïne pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles chez les adultes pour qui l'administration orale n'est pas possible. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires de

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

ces médicaments. Effectuée selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux et un horizon temporel d'une journée, elle intègre les coûts d'acquisition des produits.

Le fabricant estime que le brivaracétam I.V. aurait un coût de traitement journalier ([redacted] $) [redacted] à celui du lacosamide I.V. ([redacted] à [redacted] $, selon que les pertes en médicament sont exclues ou incluses) et [redacted] à celui de la phénytoïne I.V. ([redacted] $). Tout dépendant si les pertes en fosphénytoïne sont incorporées, le brivaracétam I.V. est [redacted] coûteux que ce produit, dont le coût varie de [redacted] à [redacted] $.

Selon l'INESSS, l'analyse de minimisation des coûts fournie par le fabricant n'est pas adéquate. En effet, le lacosamide I.V. et la fosphénytoïne I.V. ne constituent pas des comparateurs pertinents. Le premier médicament est seulement remboursé chez les utilisateurs de comprimés de lacosamide et le second produit n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. La phénytoïne I.V. ne constitue pas en soi un bon comparateur, puisqu'il s'agit d'un traitement de base et non d'un traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles, à l'instar du brivaracétam. Toutefois, de l'avis des experts consultés, les équipes soignantes peuvent essayer plusieurs mesures pour tenter de contrôler l'état du patient en l'absence de l'administration d'un traitement adjuvant. Ainsi, bien qu'il n'existe actuellement pas de traitement comparateur optimal pour l'indication de paiement évaluée, l'INESSS a effectué une analyse coût-conséquences dans laquelle le brivaracétam I.V. est comparé au placebo, tous deux en ajout au traitement de base.

Les paramètres cliniques de l'analyse proviennent d'une étude qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés de brivaracétam par rapport à celles du placebo, tous deux en ajout au traitement de base (Klein 2015). Bien que l'étude ait été réalisée avec la forme *per os* de brivaracétam, rien ne porte à croire que son efficacité pourrait être différente de celle de la forme I.V., sur la base de la bioéquivalence. De plus, en ce qui concerne l'innocuité, des réactions plus fréquentes au site d'injection sont attendues avec la forme I.V., mais il est supposé que ces dernières n'auraient pas d'impact clinique significatif chez le patient pour qui la voie orale est temporairement non disponible. Toutefois, des limites importantes à l'utilisation de ces données sont relevées. La réduction du nombre de crises partielles est rapportée après 12 semaines de traitement : aucune donnée n'est disponible sur une période qui s'apparente à celle d'un séjour à l'hôpital, laquelle est estimée être en moyenne de quelques jours (2,5 jours). De plus, une incertitude demeure quant à l'efficacité des traitements de base administrés par voie I.V., par rapport à ceux administrés par voie orale dans l'essai clinique. Ainsi, les découlants de l'analyse coût-conséquences doivent être interprétés avec prudence.

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

**Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le brivaracétam I.V. au placebo, tous deux en ajout au traitement de base, chez les patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire lorsque la voie orale ne peut temporairement être utilisée (INESSS)**

| | Brivaracétam I.V. en ajout au traitement de base | Placebo en ajout au traitement de base |
|---|---|---|
| **DONNÉES CLINIQUES** | | |
| Efficacité | Réduction du nombre de crises partielles par période de 28 jours avec le brivaracétam *per os* par rapport au placebo[a,b,c] | |
| ***Possibilité d'un contrôle plus facile des crises partielles avec le brivaracétam I.V.*** | | |
| Innocuité | | |
| Somnolence | 19,4 %[a,b] | 7,7 %[c] |
| Étourdissement | 10,3 %[a,b] | 5 %[c] |
| Fatigue | 7,5 %[a,b] | 3,8 %[c] |
| Céphalée | 6,7 %[a,b] | 8,4 %[c] |
| ***Profil d'innocuité acceptable avec le brivaracétam I.V.*** | | |
| **PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT DES PATIENTS** | | |
| Avantages/inconvénients associés aux options | Interchangeabilité de la dose *per os* vers celle intraveineuse sans ajustement | Risque de sevrage au brivaracétam<br>Possibilité de devoir davantage moduler le traitement de base |
| ***Prise en charge du traitement facilitée avec le brivaracétam I.V.*** | | |
| **DONNÉES ÉCONOMIQUES** | | |
| Coût du traitement intraveineux adjuvant | 168 $[d] | 0 $ |
| Coût du traitement de base | En raison de la possible modulation accrue du traitement de base chez les patients recevant le placebo, le coût pourrait être plus élevé; l'ampleur est toutefois difficilement quantifiable. | |
| ***Coût de traitement présumé supérieur avec le brivaracétam I.V.*** | | |

I.V. : Intraveineux; s. o. : Sans objet.

a Paramètre mesuré à la semaine 12 (Klein 2015), attestant une réduction de 22,8 % par période de 28 jours; aucune donnée n'est disponible sur une courte période qui s'apparente à celle d'un séjour à l'hôpital.

b Bien que ce paramètre soit mesuré pour le brivaracétam sous forme *per os*, l'INESSS reconnaît la bioéquivalence avec la forme I.V. et estime ainsi qu'elles devraient avoir une efficacité et une innocuité similaires.

c Les données de l'étude de Klein sont issues d'une comparaison avec le placebo, en ajout au traitement de base. Or, en pratique clinique, diverses mesures peuvent être instaurées afin de contrôler l'état des patients en l'absence de l'administration d'un traitement adjuvant, telle l'optimisation du traitement de base par une augmentation des doses ou l'ajout d'un anticonvulsivant chez certains patients. L'INESSS ne dispose d'aucune donnée comparative entre le brivaracétam et ces mesures sur les paramètres d'efficacité et d'innocuité.

d Il s'agit du coût de traitement intraveineux sur la durée moyenne d'hospitalisation pendant laquelle l'administration orale de brivaracétam ne peut être temporairement poursuivie (2,5 jours). Ce coût est estimé à partir de la dose moyenne quotidienne de la forme orale, observée dans les données de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1er août 2018 au 31 juillet 2019, dose jugée identique à celle attendue avec la forme I.V.

D'après l'analyse coût-conséquences, l'INESSS est d'avis que le brivaracétam I.V. pourrait procurer un meilleur contrôle des crises d'épilepsie partielles, grâce à la poursuite d'un traitement adjuvant. De plus, il présente un profil d'innocuité acceptable dans ce contexte de soins ainsi qu'une prise en charge du traitement des patients épileptiques facilitée par rapport au placebo. Toutefois, l'INESSS ne peut affirmer avec certitude que ces avantages compensent son coût de traitement plus élevé chez les patients atteints de crises d'épilepsie partielles lorsque l'administration orale de brivaracétam ne peut être temporairement poursuivie.

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

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

L'inscription de la forme I.V. du brivaracétam sur la *Liste des médicaments – Établissements* serait avantageuse particulièrement chez les patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire recevant déjà le brivaracétam par voie orale comme traitement adjuvant. Chez ces patients, une transition vers le brivaracétam I.V. favoriserait la continuité des soins. Cela représenterait pour l'équipe soignante une option avantageuse en raison de la réduction du risque sevrage, de la simple conversion de dose entre les deux formes pharmaceutiques. Le contrôle de la maladie pour le patient en serait facilité, ce qui pourrait se traduire par une économie de temps pour le personnel des centres hospitaliers et une hospitalisation plus courte pour le patient.

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la solution injectable I.V. du brivaracétam pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles chez les adultes dont l'administration orale est momentanément impossible. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Nombre de Québécois atteints d'épilepsie | 27 990 | s. o. |
| Proportion de patients souffrant d'épilepsie partielle réfractaire | [redacted] % | s. o. |
| Nombre de patients traités avec les comprimés de brivaracétam selon les données de facturation de la RAMQ (3 ans) | s. o. | 103, 196 et 293 |
| Proportion d'assurés RAMQ | s. o. | 84,5 % |
| Proportion de patients hospitalisés | [redacted] % | 12 % |
| Pourcentage de personnes nécessitant une formulation I.V. | [redacted] % | 20 % |
| Nombre de personnes à traiter (3 ans) | [redacted], [redacted] et [redacted] | 3, 5 et 8 |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| Parts de marché du brivaracétam (3 ans) | [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % | 90 %, 95 % et 95 % |
| Principale provenance de ces parts de marché | Lacosamide et phénytoïne | Absence de traitement adjuvant |
| **COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)** | | |
| Durée de traitement | [redacted] jours | 2,5 jours |
| Coût moyen par personne traitée par le brivaracétam I.V. | [redacted] $[a] | 168 $[b] |

I.V. : Intraveineuse; s. o. : Sans objet.

a Le coût de traitement repose sur la dose de départ recommandée de 50 mg deux fois par jour.

b Le coût de traitement repose sur la dose moyenne quotidienne de 289 mg observée dans les données de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1er août 2018 au 31 juillet 2019.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrerait sur trois ans des économies de [redacted] $ sur le budget des établissements de santé.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois effectué quelques modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients traités avec les comprimés de brivaracétam : Le fabricant a considéré comme population de départ les Québécois atteints d'épilepsie partielle réfractaire, alors que l'INESSS a retenu les personnes prenant les comprimés de brivaracétam, puisqu'il considère qu'il s'agit d'une condition préalable pour recevoir la formulation I.V. de brivaracétam. L'estimation de ce nombre de personnes provient d'une extrapolation des données de facturation de la RAMQ, à laquelle a été appliqué un facteur afin d'estimer le nombre de patients couverts par le régime général d'assurance médicaments (RGAM). Globalement, ces changements diminuent le nombre de patients ciblés.
- Pourcentage de personnes nécessitant une formulation I.V. : Celui-ci a été réduit selon l'avis des experts consultés sur la base de leur pratique clinique.
- Parts de marché du brivaracétam : Puisque les patients qui prennent les comprimés de brivaracétam n'ont pas d'option de traitement optimale lorsqu'ils sont hospitalisés et que l'administration orale n'est pas possible, il est supposé que la quasi-totalité d'entre eux se verront administrer le brivaracétam I.V.
- Principale provenance de ces parts de marché : Comme il n'y a pas d'option thérapeutique optimale chez cette population, l'INESSS a supposé que la solution injectable I.V. de brivaracétam ne remplacerait pas de traitement. Cette modification transforme en coûts les économies estimées par le fabricant sur le budget.
- Durée de traitement : Le fabricant a considéré une durée de traitement de [redacted] jours. D'après l'étude de Holmquist (2008), la durée moyenne d'une hospitalisation chez les patients atteints d'épilepsie et de convulsion serait plutôt de 4,6 jours, en moyenne. Selon l'avis d'experts, il serait raisonnable de penser que les patients hospitalisés devraient recevoir une formulation I.V. pendant deux à trois jours et non durant l'entièreté du séjour, considérant que la formulation orale serait favorisée. L'INESSS est toutefois conscient qu'il existe parfois des situations médicales plus complexes et que, par conséquent, il se pourrait que la formulation I.V. soit administrée sur une période plus longue; cela a donc été testé en analyse de sensibilité.

Une limite importante de cette analyse est à considérer. En effet, celle-ci n'intègre pas les coûts associés à la modulation du traitement de base qui pourrait être effectuée chez certains patients; or, il est attendu qu'en l'absence d'un traitement adjuvant par voie I.V., davantage de mesures pourront être entreprises en vue d'essayer de contrôler l'état du patient. En l'absence de donnée sur cette pratique, l'INESSS n'a pas pu l'inclure dans son analyse. Cette correction réduirait les coûts observés dans l'impact budgétaire.

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

**Impacts budgétaires de l'inscription de la formulation I.V. de Brivlera[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles lorsque la voie orale ne peut pas être utilisée (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| Établissements | 505 $ | 842 $ | 1 348 $ | 2 695 $ |
| Nombre de personnes | 3 | 5 | 8 | 16 |
| **IMPACT NET** | | | | |
| Établissements | 505 $ | 842 $ | 1 348 $ | 2 695 $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[a] | | | 2 022 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[b] | | | 6 200 $ |

I.V. : Intraveineuse.

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients hospitalisés réduite à 10 % ainsi que d'une proportion de patients nécessitant une formulation I.V. réduite à 17 %.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients hospitalisés augmentée à 14 %, d'une proportion de patients nécessitant une formulation I.V. augmentée à 23 % ainsi que d'une durée de traitement rehaussée à 4,6 jours.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 2 700 $ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'inscription de la solution injectable I.V. de brivaracétam. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 16 patients seraient traités au cours des 3 prochaines années.

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique du brivaracétam en comprimés a déjà été reconnue.
- La formulation I.V. administrée en bolus ou en perfusion et les comprimés du brivaracétam sont bioéquivalents.
- Les doses administrées par voie I.V. ou orale peuvent être utilisées de façon interchangeable sans ajustement de la dose.
- L'administration I.V. du brivaracétam en bolus ou en perfusion est bien tolérée. Le profil d'effets indésirables du brivaracétam I.V. est semblable à celui de ses comprimés.
- Le brivaracétam I.V. comble un besoin de santé chez les personnes atteintes d'épilepsie partielle réfractaire lorsque l'administration orale n'est pas possible.
- D'un point de vue pharmacoéconomique, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficience du brivaracétam I.V. puisqu'il ne peut pas affirmer avec certitude que ses avantages compensent son coût de traitement présumé supérieur chez les patients hospitalisés pour lesquels l'administration orale de brivaracétam ne peut être temporairement réalisée.
- Toutefois, en raison de la continuité des soins favorisée par la transition vers le brivaracétam I.V. et du faible impact budgétaire net généré par son inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements*, l'INESSS considère que la formulation I.V. constitue une option qu'il est raisonnable d'inscrire.

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

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

Vimpat[MC]

Par souci de cohérence avec les recommandations émises dans les présents travaux, l'INESSS recommande également à la ministre de modifier l'indication reconnue dans la *Liste des médicaments – Établissements* de la solution injectable intraveineuse de lacosamide, afin qu'elle devienne la suivante :

- pour le traitement adjuvant des personnes souffrant d'épilepsie partielle réfractaire déjà en traitement avec le lacosamide par voie orale, **lorsque la voie orale ne peut pas être utilisée**.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Holmquist L, Russo A et Elixhauser A.** Hospitalizations for epilepsy and convulsions, 2005. HCUP Statistical Briefs #46 2008; 11 pages.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Brivlera[MC] - Épilepsie. Québec, Qc : INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2017/Brivlera_2017_06.pdf.
- **Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia 2015;56(12):1890-8.
- **Klein P, Biton V, Dilley D, et coll.** Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. Epilepsia 2016;57(7):1130-8.
- **Stockis A, Hartstra J, Mollet M, et coll.** Bioavailability and bioequivalence comparison of brivaracetam 10, 50, 75, and 100 mg tablets and 100 mg intravenous bolus. Epilepsia 2016;57(8):1288-93.
- **Valgaeren A, Huldoven R, Scheen A, et coll**. Bioavailability and safety of intravenous brivaracetam in healthy subjects. [Abstract 449]. Affiche présentée au 28e congrès international d'épilepsie, 28 juin au 2 juillet 2009, Budapest, Hongrie.


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


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

## CERDELGA[MC] – Maladie de Gaucher

## Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Cerdelga
**Dénomination commune :** Éliglustat
**Fabricant :** SanofiAven
**Forme :** Capsule
**Teneur :** 84 mg

## Refus d'inscription

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Cerdelga[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Gaucher, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

**À l'intention du public**

L'éliglustat (Cerdelga[MC]) est un médicament utilisé pour diminuer les symptômes de la maladie de Gaucher de type 1, une maladie rare qui affecte environ 1 personne sur 100 000. Chez les personnes atteintes de cette maladie, le foie et la rate augmentent de taille et la concentration sérique de l'hémoglobine ainsi que le nombre de plaquettes dans le sang diminuent. De plus, la maladie de Gaucher entraîne de l'inconfort, de la fatigue et de la douleur.

Actuellement, les patients atteints de la maladie de Gaucher peuvent être traités par une thérapie de remplacement enzymatique qui s'administre par voie intraveineuse. Cette classe de médicament est utilisée depuis plusieurs années pour le traitement de cette maladie. L'éliglustat est un médicament au mécanisme d'action différent, qui s'administre par voie orale.

Il s'agit de la deuxième évaluation de l'éliglustat par l'INESSS. Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS n'a pas reconnu sa valeur thérapeutique, entre autres, parce que les données ne permettaient pas de confirmer que l'éliglustat était aussi efficace que les thérapies de remplacement enzymatique. De plus, ces données indiquaient qu'il était moins bien toléré. Or, les nouvelles données cliniques évaluées ne permettent toujours pas de répondre aux préoccupations formulées en lien avec l'efficacité et l'innocuité de l'éliglustat. L'éliglustat s'administre par voie orale, contrairement aux thérapies de remplacement enzymatique. Cependant, cet avantage est insuffisant pour contrebalancer ces préoccupations.

L'INESSS est sensible à la condition des personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1. Bien que l'éliglustat ait l'avantage de s'administrer par voie orale, les données actuelles ne démontrent pas qu'il pourrait répondre aux attentes des patients.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique de l'éliglustat n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du

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

système de santé ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament sur la liste, au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'éliglustat est un inhibiteur spécifique de la glucosylcéramide synthase. Il agit par réduction de substrat en diminuant la synthèse de la glucosylcéramide, ce qui prévient l'accumulation de ce dernier dans les lysosomes des macrophages tissulaires. Il est indiqué « pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1) qui sont métaboliseurs lents, métaboliseurs intermédiaires ou métaboliseurs rapides, comme déterminé par le génotypage du CYP2D6 ». Il s'agit de la deuxième évaluation de Cerdelga[MC] par l'INESSS.

### BREF HISTORIQUE

Février 2018 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

**Contexte de la maladie**

La maladie de Gaucher est une maladie métabolique héréditaire rare à transmission autosomique récessive. Cette maladie de surcharge lysosomale est caractérisée par un déficit enzymatique en β-glucocérébrosidase. Il en résulte une accumulation du substrat, le glucocérébroside (ou glucosylcéramide), dans les lysosomes des macrophages tissulaires de plusieurs organes. Les conséquences de ce dysfonctionnement sont, entre autres, une splénomégalie, une hépatomégalie, une anémie, une thrombocytopénie, une atteinte du tissu osseux, un retard de croissance et une atteinte pulmonaire. L'atteinte du tissu osseux se manifeste notamment par de la douleur chronique, des crises aigües de douleur, des infarctus osseux, de l'ostéonécrose, de l'ostéopénie et des fractures. L'expression clinique de la maladie n'est pas homogène; la gamme des symptômes et la progression varient d'une personne à une autre, en raison de la multiplicité des mutations génétiques en cause.

La maladie de Gaucher de type 1 représente plus de 90 % des cas et n'est habituellement pas associée à des symptômes neurologiques. Le type 2 est la forme la plus grave, mais la moins fréquente. Les patients présentent une atteinte neurologique précoce menant au décès, généralement avant l'âge de 2 ans. Le type 3 est caractérisé par une atteinte neurologique subaigüe ayant habituellement un début plus tardif. La prévalence de la maladie de Gaucher est d'environ 1/100 000, mais elle est plus élevée chez les Juifs ashkénazes, parmi lesquels l'incidence annuelle peut atteindre 1/1 000. Approximativement 50 patients sont atteints de la maladie de Gaucher au Québec.

Les thérapies de remplacement enzymatique sont les traitements utilisés au Québec pour le traitement de la maladie de Gaucher depuis plusieurs années. L'une d'elles, la taliglucérase alpha (Elelyso[MC]), figure sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Cependant, certains patients reçoivent de l'imiglucérase (Cerezyme[MC]); ce dernier n'est pas inscrit sur les listes des médicaments, mais l'INESSS en a déjà reconnu la valeur thérapeutique.

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

**Évaluation antérieure**
Lors de l'évaluation de février 2018, la valeur thérapeutique de l'éliglustat n'a pas été reconnue pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Cette recommandation était principalement basée sur les études ENGAGE (Mistry 2015) et ENCORE (Cox 2015).

ENGAGE est une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et effectuée sur 40 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Après neuf mois de traitement, les résultats montrent que l'éliglustat est plus efficace que le placebo pour réduire le volume de la rate et du foie ainsi que pour augmenter la concentration sérique de l'hémoglobine et le décompte plaquettaire. De plus, des données de prolongation à 18 mois tendent à montrer que les valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques observées à 9 mois se maintiennent ou continuent de s'améliorer chez les patients qui ont reçu de l'éliglustat depuis le début de l'étude. En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables rapportés les plus fréquemment avec l'éliglustat comparativement au placebo, après 9 mois de traitement, sont l'arthralgie (45 % contre 11 %), les maux de tête (40 % contre 30 %) et les nasopharyngites (15 % contre 0 %).

ENCORE est une étude de phase III de non-infériorité, à répartition aléatoire et en mode ouvert, qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'éliglustat à celle de l'imiglucérase sur 160 adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1. L'objectif principal d'évaluation est le pourcentage de patients dont les valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques sont restées stables après 12 mois de traitement par rapport à la valeur initiale. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre le pourcentage de patients stables sous éliglustat et celui de patients sous imiglucérase est supérieure à -25 %. Après 12 mois de traitement, le critère de non-infériorité est atteint quant au paramètre d'évaluation principale puisque la borne inférieure de l'IC95 % est de -17,6 %. Par ailleurs, il n'y a pas de différence entre les groupes quant à la variation du volume de la rate et du foie ainsi qu'en ce qui concerne le décompte plaquettaire. Cependant, les résultats sont en faveur de l'imiglucérase par rapport à l'éliglustat pour la variation de la concentration sérique de l'hémoglobine. De plus, la méthodologie présente d'importantes limites pouvant affecter la validité des résultats. En effet, bien que le paramètre d'évaluation principal soit pertinent, la définition de la stabilité pour chacun des paramètres viscéraux et hématologiques n'est pas considérée comme suffisamment restrictive. De plus, la borne de non-infériorité de 25 % a été jugée trop élevée. Par ailleurs, il y a eu davantage d'effets indésirables avec l'éliglustat comparativement à l'imiglucérase, notamment plus de fatigue et de céphalées.

Les principaux motifs ayant mené au refus de la valeur thérapeutique de Cerdelga[MC] lors de l'évaluation antérieure sont les suivants :

- Aucune conclusion ne pouvait être tirée quant à l'efficacité comparative entre l'éliglustat et l'imiglucérase.
- Le profil d'innocuité de l'éliglustat semblait globalement moins favorable que celui de l'imiglucérase.
- Les données cliniques ne permettaient pas de conclure que l'éliglustat comblerait le besoin de santé chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

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

**Analyse des données**
Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, un argumentaire du fabricant concernant le choix de la borne de non-infériorité de l'étude ENCORE a été considéré. De plus, l'étude de Mistry (2019 et données non publiées) ainsi que les publications de Lukina (2019), Ibrahim (2016) et Peterschmitt (2018a et 2018b) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Argumentaire en lien avec l'essai ENCORE
Le fabricant soumet de l'information complémentaire sur la borne de non-infériorité de 25 % utilisée dans l'étude ENCORE. Il mentionne entre autres que cette borne, fixée à 25 %, permet une différence de 10 % entre l'imiglucérase et l'éliglustat ainsi qu'un 15 % additionnel inhérent à la variabilité des estimations de la différence entre les deux traitements. Il évoque également que la valeur de la borne a été choisie en raison de la rareté de la maladie, de la taille de l'échantillon de l'étude et de la puissance statistique requise. Le résultat obtenu pour la borne inférieure étant de 17,6 %, le fabricant soutient que la non-infériorité aurait également été démontrée si la borne avait été fixée à 20 %.

Afin de mieux comprendre le choix de la borne de non-infériorité et son appréciation par certaines agences réglementaires, les avis de l'*European Medicines Agency* (EMA 2015) et de la *Food and Drug Administration* (FDA 2014) ont notamment été consultés. L'EMA s'est questionnée sur la borne de 25 % retenue ainsi que sur la façon de calculer l'intervalle de confiance. Elle avait plutôt suggéré une valeur de 20 %. Selon l'EMA, la non-infériorité n'est pas démontrée selon toutes leurs analyses lorsqu'une borne de non-infériorité de 20 % est utilisée. Cependant, l'EMA considère tout de même que le rapport entre les bénéfices et les risques de l'éliglustat est positif. Pour ce qui est de la FDA, elle a recommandé d'utiliser la variation du volume de la rate comme paramètre d'évaluation principal plutôt que le paramètre composé pour évaluer la non-infériorité de l'éliglustat par rapport à l'imiglucérase. Selon son analyse sur ce paramètre, le critère de non-infériorité serait satisfait.

Bien que les experts rapportent qu'une variation significative des valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques soit nécessaire pour occasionner des symptômes sur les patients, l'INESSS considère toujours que le seuil de non-infériorité de l'étude ENCORE est élevé. De plus, quoique le choix d'un paramètre composé soit conservateur, la définition de la stabilité pour chacun des paramètres viscéraux et hématologiques qui constituent le paramètre d'évaluation principal est toujours considérée comme n'étant pas suffisamment restrictive. Ainsi, l'INESSS maintient son avis selon lequel les données cliniques fournies par l'étude ENCORE ne permettent pas de conclure à une non-infériorité de l'éliglustat par rapport à l'imiglucérase.

Étude de Mistry
Il s'agit d'une étude observationnelle en contexte de vie réelle effectuée à partir des données de l'*International Collaborative Gaucher Group* (ICGG), registre international contenant des données cliniques de patients atteints de la maladie de Gaucher. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de l'éliglustat chez des patients atteints de la maladie de Gaucher ayant reçu, ou non, un traitement antérieur. Les patients inclus devaient avoir au moins une valeur disponible pour un paramètre viscéral ou hématologique au début du traitement à l'éliglustat et après deux ans d'utilisation. Les paramètres évalués incluent notamment la variation du volume du foie et de la rate ainsi que du décompte plaquettaire et de la concentration sérique de l'hémoglobine. À noter que les données portant sur les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur n'ont pas été retenues, car elles ont été considérées

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

comme insuffisantes. Les principaux résultats après deux ans de traitement, par rapport aux valeurs initiales, chez les patients sans splénectomie et ayant déjà été traités antérieurement, sont les suivants :

- La concentration sérique de l'hémoglobine a diminué de 0,2 g/dl (p = 0,01).
- Le décompte plaquettaire a augmenté de 3 X $10^9$/l (p = non significatif).
- Le volume de la rate a diminué de 0,4 fois la valeur normale (p = 0,002).
- Le volume du foie est resté stable (p = non significatif).

Pour ce qui est des patients splénectomisés ayant été traités antérieurement, les principaux résultats, par rapport aux valeurs initiales, sont les suivants :

- La concentration sérique de l'hémoglobine a diminué de 0,1 g/dl (p = non significatif).
- Le décompte plaquettaire a augmenté de 24 X $10^9$/l (p = 0,05).
- Le volume du foie est resté stable (p = non significatif).

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique.
- Le nombre de patients inclus dans l'étude est élevé dans le contexte de cette maladie rare. Cependant, l'analyse portant sur les patients n'ayant jamais reçu de traitement comporte peu de sujets, ce qui engendre de l'incertitude sur les résultats.
- Plusieurs données sont manquantes, principalement en ce qui concerne les paramètres viscéraux. En effet, chez les patients sans splénectomie, les volumes du foie et de la rate n'ont pas été rapportés chez environ 63 % des patients, ce qui peut affecter les résultats.
- Il y a une grande variation possible entre le moment des mesures des valeurs initiales et celles après deux ans de traitement. En effet, la valeur initiale pouvait avoir été mesurée de 12 mois avant le début du traitement jusqu'à un mois après le début de celui-ci. Pour ce qui est de la valeur après deux ans de traitement, elle pouvait avoir été mesurée entre un et trois ans après le début du traitement. Cela engendre une incertitude sur les résultats.
- Parmi les patients ayant déjà été traités, 19 % sont splénectomisés et 48 % ont déjà été traités à l'imiglucérase. Cependant, certaines caractéristiques des patients sont manquantes. De fait, 48 % des patients ont utilisé plus d'un traitement antérieur et aucun détail concernant ceux-ci n'est fourni.
- Les paramètres d'évaluation sont appropriés puisqu'ils sont ceux habituellement utilisés pour l'évaluation des traitements de cette condition.
- Aucune donnée d'innocuité n'est présentée, ce qui est déploré.

Les résultats indiquent que les valeurs concernant les paramètres hématologiques et viscéraux chez les patients qui recevaient un autre traitement avant de commencer l'éliglustat semblent se maintenir après environ deux ans de traitement; les différences observées ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Cependant, ces résultats sont empreints d'une grande incertitude en raison des limites de l'étude. Ainsi, il n'est pas possible de tirer de conclusion concernant l'efficacité comparative de l'éliglustat par rapport aux thérapies de remplacement enzymatique, à partir de ces données.

<u>Publication de Lukina</u>

Il s'agit des données de la phase de prolongation d'une étude de phase II (Lukina 2010), multicentrique, en devis ouvert avec un seul groupe, effectuée sur des adultes atteints de la maladie de Gaucher de

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

type 1. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'éliglustat après huit ans de traitement. Parmi les 26 patients inclus au départ dans l'étude de phase II, 19 ont suivi la phase de prolongation. Les paramètres évalués incluent notamment la diminution du volume de la rate et du foie, ainsi que l'augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine et du décompte plaquettaire. Les principaux résultats, après huit ans de traitement, par rapport aux valeurs initiales, sont les suivants :

- La diminution moyenne du volume de la rate est de 69 % et celle du foie est de 34 %.
- L'augmentation moyenne de la concentration sérique de l'hémoglobine est de 2,2 g/dl et celle du décompte plaquettaire est de 113 %.
- La cible thérapeutique visée a été atteinte chez 100 % et 95 % des patients pour ce qui est du volume de la rate et du foie, respectivement.
- La cible thérapeutique visée a été atteinte chez 95 % et 63 % des patients en ce qui concerne la concentration sérique de l'hémoglobine et le décompte plaquettaire, respectivement.

Cette étude est de faible niveau de preuve. Elle est sans répartition aléatoire, à devis ouvert et le nombre de patient est faible. De plus, elle porte sur des patients qui ne recevaient pas de traitement pour la maladie de Gaucher à l'inclusion. Les résultats indiquent que les volumes de la rate et du foie ont diminué et que la concentration sérique de l'hémoglobine et le décompte plaquettaire ont augmenté après huit ans de traitement, par rapport aux valeurs initiales. Toutefois, puisque l'étude ne comportait pas de groupe comparateur, il n'est pas possible de comparer l'effet de l'éliglustat à celle d'un autre traitement.

En ce qui concerne l'innocuité, tous les patients ont rapporté des effets indésirables durant les huit années de l'étude, dont 38 % sont considérés comme liés au traitement. Ils ont causé l'abandon du traitement chez 12 % des patients. Par ailleurs, 4 % des patients ont eu un effet indésirable grave lié au traitement et aucun décès n'a été constaté.

Ces données à long terme ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'éliglustat à celles d'un autre traitement. Ainsi, elles ne répondent pas aux préoccupations antérieures en lien avec l'efficacité et l'innocuité comparatives.

<u>Publication d'Ibrahim</u>

Il s'agit d'une analyse post hoc qui compare les données de patients ayant reçu de l'éliglustat à celles de patients ayant reçu de l'imiglucérase. Les données portant sur l'éliglustat proviennent d'une étude de phase II (Lukina 2010) ou de l'étude ENGAGE (Mistry 2015), alors que celles portant sur l'imiglucérase ont été sélectionnées à partir du registre ICGG, selon les critères d'inclusion et d'exclusion des deux études effectuées avec l'éliglustat. Au total, les résultats de 46 patients traités par l'éliglustat ont été comparés à ceux de 75 patients traités par l'imiglucérase. Les paramètres évalués incluent notamment la diminution du volume de la rate et du foie, ainsi que l'augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine et du décompte plaquettaire.

Les résultats, présentés sous forme de graphique, tendent à montrer que l'effet de l'éliglustat est relativement comparable à celui de l'imiglucérase, en ce qui concerne les différents paramètres viscéraux et hématologiques. Néanmoins, l'effet de l'éliglustat chez les patients provenant de l'étude ENGAGE semble moins important pour ce qui est de certains paramètres. Cependant, cette analyse *post hoc* est de faible qualité méthodologique. Elle compare des données provenant de trois sources

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

différentes. Les caractéristiques des patients sont peu détaillées et les valeurs après 12 mois de traitement ne peuvent qu'être estimées à partir d'un graphique. Il n'y a pas d'analyse statistique et aucune donnée d'innocuité comparative n'est fournie. Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée à partir de cette publication.

Publication de Peterschmitt

Il s'agit d'une analyse groupée des effets indésirables rapportés lors de quatre études cliniques effectuées avec l'éliglustat, soit les études ENCORE, ENGAGE, EDGE (Charrow 2018) et une étude de phase II (Lukina 2010). Elle a pour but d'évaluer l'innocuité chez 393 patients qui ont reçu au moins une dose d'éliglustat. Les patients inclus ont reçu en moyenne de l'éliglustat durant 1,4 an, ce qui représente 535 patients-années.

Les effets indésirables rapportés par 10 % ou plus des patients sont les maux de tête (17 %), les arthralgies (14 %), les nasopharyngites (13 %), la diarrhée (10 %) et les étourdissements (10 %). Parmi ces effets, ceux considérés comme liés au traitement qui sont les plus fréquemment rapportés sont les maux de tête et les étourdissements, soit chez 5 % des patients. La majorité des effets indésirables sont d'intensité légère à modérée. Les douleurs dorsales, les arthralgies, la fatigue et les douleurs aux extrémités sont ceux qui perdurent le plus à long terme. Au total, 8 % des patients ont abandonné le traitement à l'éliglustat, 3 % des abandons ayant été causé par les effets indésirables. De ceux-ci, 1,3 % ont été considérés comme liés à l'éliglustat.

Des données d'innocuité à plus long terme, notamment d'innocuité cardiovasculaire, sont présentées chez ces mêmes patients sous forme d'affiche (Peterschmitt). La durée moyenne de traitement est de 3,6 ans et représente 1 400 patients-années. Trois patients ont eu des arythmies sérieuses, soit deux patients ayant eu de la tachycardie ventriculaire et un patient ayant eu un bloc auriculoventriculaire du deuxième degré. De plus, 10 patients ont rapporté au moins un épisode de syncope et parmi celles-ci, 3 étaient considérées comme liées au traitement et avaient été jugées graves. Aucune syncope n'a été attribuée à une cause d'origine cardiovasculaire, sans que les critères permettant d'effectuer cette détermination n'aient été détaillés. Bien que les effets indésirables de nature cardiovasculaire rapportés n'aient pas, pour la plupart, été considérés comme clairement liés au traitement, ces derniers sont jugés préoccupants.

**Perspective du clinicien**

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

Selon les cliniciens, les thérapies de remplacement enzymatique sont les traitements de premier choix pour la maladie de Gaucher, notamment en raison de l'expérience acquise avec ces agents depuis plusieurs années, qui montre que ce sont des thérapies bien tolérées et efficaces. Les patients pour lesquels l'administration intraveineuse d'une thérapie de remplacement enzymatique est contraignante, particulièrement si elle engendre de l'inobservance, pourraient bénéficier de l'éliglustat comme option de traitement considérant sa voie d'administration orale. L'éliglustat pourrait également être un choix de traitement chez les patients présentant une réaction liée à l'infusion d'une thérapie de remplacement enzymatique, quoique ces réactions ne nécessitent habituellement pas l'arrêt du traitement. Selon les cliniciens, bien qu'il soit incertain que l'éliglustat est aussi efficace que les

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

thérapies de remplacement enzymatique, une variation significative des valeurs concernant les paramètres viscéraux et hématologiques est habituellement nécessaire pour occasionner des symptômes chez les patients. Toutefois, les préoccupations des cliniciens à l'égard du profil d'innocuité de l'éliglustat, notamment en ce qui concerne les effets indésirables cardiovasculaires, combinées à l'incertitude concernant son efficacité comparativement aux thérapies enzymatiques font qu'ils réserveraient l'éliglustat à des situations particulières, après les thérapies de remplacement.

**Perspective du patient**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de la fondation nationale Gaucher du Canada.

Les patients atteints de la maladie de Gaucher mentionnent ressentir de la fatigue et de la douleur causée par l'augmentation du volume de certains organes ou par l'atteinte osseuse. Certains patients rapportent avoir de la difficulté à concilier les visites médicales et le travail, particulièrement ceux qui reçoivent des thérapies de remplacement enzymatique par voie intraveineuse. Pour certains d'entre eux, l'administration intraveineuse de leur traitement est stressante et ils désirent avoir accès à une option de traitement dont l'administration est moins contraignante. Les patients veulent pouvoir choisir entre différentes options de traitements. De plus, l'éliglustat peut représenter un choix de traitement chez ceux qui sont intolérants ou qui ont une réaction allergique aux autres traitements disponibles. Par ailleurs, certains patients ayant déjà reçu l'éliglustat mentionnent qu'ils n'ont pas eu d'effets indésirables et que le traitement est efficace pour soulager les symptômes de la maladie.

**Besoin de santé**

Les patients atteints de la maladie de Gaucher qui nécessitent un traitement peuvent recevoir une thérapie de remplacement enzymatique qui s'administre par voie intraveineuse. Ce mode d'administration peut être contraignant pour certains patients pour qui une option thérapeutique par voie orale pourrait être souhaitable. Cependant, il est incertain que l'éliglustat soit aussi efficace que les thérapies de remplacement enzymatiques. De plus, son profil d'innocuité semble défavorable comparativement à celles-ci.

**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'éliglustat n'est pas démontrée pour le traitement des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

**Motifs de la position unanime**

- Les nouvelles données cliniques évaluées ne permettent pas de répondre aux préoccupations quant à l'efficacité relative entre l'éliglustat et les thérapies de remplacement enzymatique.
- La preuve soumise ne permet pas de répondre aux préoccupations en lien avec le profil d'innocuité de l'éliglustat.
- Les thérapies de remplacement enzymatique sont utilisées depuis de nombreuses années; leur efficacité et leur innocuité sont largement démontrées. Or, il est toujours incertain que les effets sur les paramètres viscéraux et hématologiques obtenus avec l'éliglustat soient

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

similaires à ceux des thérapies de remplacement enzymatique. De plus, le profil d'innocuité semble toujours défavorable comparativement à celles-ci.

- Bien que l'éliglustat s'administre par voie orale, cet avantage est insuffisant pour contrebalancer l'incertitude sur son efficacité comparativement aux thérapies de remplacement enzymatique et les préoccupations en lien avec son innocuité. Ainsi, l'éliglustat ne permet pas de combler le besoin de santé chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et coll.** Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2015;385:2355-62.
- **European Medicines Agency**. Cerdelga (eliglustat). Assessment report for an initial marketing authorisation application; 20 novembre 2014. Disponible à: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cerdelga-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Food and Drug Administration.** Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Cerdelga (Eliglustat tartrate) NDA 205494; 2014. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205494Orig1s000MedR.pdf
- **Ibrahim J, Underhill LH, Taylor JS, et coll.** Clinical response to eliglustat in treatment-naïve patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase-treated patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. Mol Genet Metab 2016;8:17-9.
- **Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et coll.** A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. Blood 2010:116(6):893-9.
- **Lukina E, Watman N, Dragosky M, et coll.** Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial. Am J Hematol 2019;94(1):29-38
- **Mistry PK, Balwani M, Charrow J, et coll.** Two years of effectiveness of oral eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. Affiche présenté au *WORLDSymposium, 2019*, Orlando, Florida.
- **Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et coll**. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. JAMA 2015;313:695-706.
- **Peterschmitt MJa, Cox GF, Ibrahim J, et coll**. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: Evaluation of frequency, timing, and duration. Blood Cells 2018;68 :185-91.
- **Peterschmitt MJb, Hou AW, Underhill L, et coll.** Long-term adverse event profile from four completed trials of oral eliglustat in adults with Gaucher disease type 1. Poster présenté au ASH Annual Meeting 2018; San Diego, États-Unis.


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


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

## DOVATO[MC] – Infection par le VIH

## Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Dovato
**Dénomination commune :** Dolutégravir sodique/lamivudine
**Fabricant :** ViiV
**Forme :** Comprimé
**Teneur :** 50 mg - 300 mg

### Inscription – Avec conditions

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Dovato[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), si la condition suivante est respectée.

**Condition**

- Atténuation du fardeau économique.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Dovato[MC] est un comprimé d'association à doses fixes de dolutégravir et de lamivudine. Le dolutégravir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase (INI), alors que la lamivudine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) du VIH-1. Dovato[MC] est indiqué « en tant que schéma complet pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg ». Les composants individuels de Dovato[MC] sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments.

Les combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients n'ayant jamais été traités incluent deux INTI combinés, de préférence, à un INI, ou alternativement, à un inhibiteur de la protéase (IP) ou à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1.

Actuellement, huit associations à doses fixes d'antirétroviraux sont inscrites sur les listes des médicaments comme traitement complet de l'infection par le VIH-1 : bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Biktarvy[MC]), dolutégravir/abacavir/lamivudine (Triumeq[MC]), dolutégravir/rilpivirine (Juluca[MC]), éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (Atripla[MC]), elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Genvoya[MC]), elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/ténofovir disoproxil (Stribild[MC]), rilpivirine/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Odefsey[MC]) et rilpivirine/emtricitabine/ténofovir disoproxil (Complera[MC]).

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

D'autres antirétroviraux figurent sur les listes en tant qu'agents simples, notamment l'atazanavir (Reyataz[MC]), le darunavir (Prezista[MC]), le dolutégravir (Tivicay[MC]), l'éfavirenz (Sustiva[MC]), le raltégravir (Isentress[MC] et Isentress[MC] HD) et la rilpivirine (Edurant[MC]). Ces agents doivent être combinés avec un traitement de base optimisé, tels que les associations emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada[MC] et versions génériques) et abacavir/lamivudine (Kivexa[MC] et versions génériques), qui sont les traitements de base optimisés les plus fréquemment utilisés au Québec.

Il s'agit de la première évaluation de Dovato[MC] par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études GEMINI-1 et GEMINI-2 (Cahn 2019a, Cahn 2019b) ainsi qu'une étude de bioéquivalence non publiée sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau a également été appréciée (Radford 2019), mais elle n'a pas été retenue en raison des nombreuses limites qu'elle comporte.

Essais cliniques chez les patients n'ayant jamais été traités

Les études GEMINI-1 et GEMINI-2 ont un devis similaire. Il s'agit d'essais de non-infériorité, de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et d'une durée de 148 semaines. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine, par rapport à celles de la trithérapie composée de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil. Au total, 1 441 adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux ont participé aux études. Les patients inclus devaient avoir une charge virale de 1 000 à 500 000 copies/ml lors de la sélection et ne devaient pas être co-infectés par le virus de l'hépatite B ou présenter des mutations conférant une résistance virale aux INTI, INNTI et IP. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la charge virale initiale et le décompte des CD4. Les patients ont reçu quotidiennement 50 mg de dolutégravir, en association avec 300 mg de lamivudine ou en association avec le traitement optimisé Truvada[MC] (emtricitabine 200 mg/ténofovir disoproxil 300 mg). Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48, conformément à l'algorithme « Snapshot » établi par la Food and Drug Administration (FDA), pour la population en intention de traiter modifiée. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les groupes est supérieure à -10 %. Les principaux résultats d'efficacité obtenus après 48 semaines, selon la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

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

**Principaux résultats d'efficacité des études GEMINI-1 et GEMINI-2 (Cahn 2019a)**

| **Paramètre d'évaluation**[a] à la semaine 48 | **GEMINI-1** | | **GEMINI-2** | |
|---|---|---|---|---|
| | **DTG + 3TC (n = 356)** | **DTG + FTC/TDF (n = 358)** | **DTG + 3TC (n = 360)** | **DTG + FTC/TDF (n = 359)** |
| Charge virale inférieure à 50 copies/ml | 90 % | 93 % | 93 % | 94 % |
| Différence (IC95 %)[b] | -2,6 % (-6,7 % à 1,5 %)[c] | s. o. | -0,7 % (-4,3 % à 2,9 %)[c] | s. o. |
| Non-réponse virologique[d] | 4 % | 2 % | 2 % | 2 % |

3TC : Lamivudine; DTG : Dolutégravir; FTC : Emtricitabine; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TDF : Ténofovir disoproxil; s. o. : Sans objet.

a Résultat exprimé en pourcentage de patients.

b Selon une analyse ajustée en fonction des facteurs de stratification suivants : charge virale initiale (≤ 100 000 ou > 100 000 copies/ml) et décompte des CD4 (≤ 200 ou > 200 cellules/µl).

c Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -10 %.

d Inclut les patients présentant une charge virale égale ou supérieure à 50 copies/ml à la fenêtre d'évaluation de la semaine 48, ceux ayant changé de traitement, ceux ayant interrompu le traitement prématurément en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, ainsi que ceux ayant interrompu le traitement pour des raisons autres et qui présentaient une charge virale de 50 copies/ml ou plus au moment de l'interruption.

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Elles incluent un nombre important de sujets.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et équilibrées entre les groupes. L'âge médian des patients est de 33 ans. La majorité de ceux-ci sont des hommes (85 %) et de race caucasienne (68 %). Au total, 20 % des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml et 8 % présentaient un décompte des CD4 d'au plus 200 cellules/µl. De l'avis des experts consultés, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent.
- Le comparateur utilisé est un schéma thérapeutique préconisé dans la pratique clinique actuelle pour les patients n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux.
- La marge de non-infériorité sélectionnée pour le paramètre d'évaluation principal est adéquate.

Les résultats de ces études démontrent la non-infériorité du dolutégravir en association avec la lamivudine par rapport au dolutégravir en association avec Truvada[MC] (emtricitabine/ténofovir disoproxil) pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml après 48 semaines de traitement. Les résultats des analyses selon la population *per protocole* corroborent ceux des analyses selon la population en intention de traiter modifiée.

Les résultats des analyses de sous-groupes à partir des données regroupées des deux études suggèrent que les taux de réponse virologique (charge virale < 50 copies/ml) obtenus sont similaires entre les traitements, peu importe la charge virale initiale, l'âge, le sexe ou l'ethnie des patients. Il en est de même au niveau des sous-groupes de patients ayant une charge virale initiale inférieure ou supérieure à

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

100 000 copies/ml. En ce qui concerne le sous-groupe de patients présentant un décompte initial des CD4 d'au plus 200 cellules/µl, un taux de réponse virologique plus faible est observé selon l'algorithme « Snapshot » chez les patients recevant la bithérapie, par rapport à ceux recevant la trithérapie (79 % contre 93 %). Par contre, la plupart des non-réponses dans ce sous-groupe ne sont pas liées à l'efficacité ou à l'échec des traitements; elles incluent notamment des déviations au protocole, des pertes de suivi, des retraits du consentement et des interruptions en raison d'effets indésirables non liés au traitement. Un seul échec virologique confirmé conduisant au retrait de l'étude a été répertorié dans ce sous-groupe.

Dans les deux études pivots, 10 patients (< 1 %) ont satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait de l'étude, à la semaine 48. De ceux-ci, six sont survenus dans le groupe ayant reçu le dolutégravir en association avec la lamivudine. Les tests de résistance chez ces patients n'ont pas montré l'émergence de mutations conférant une résistance aux INI ou aux INTI.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais GEMINI incluent les céphalées, la diarrhée, les nasopharyngites, les infections des voies respiratoires supérieures, les nausées et l'insomnie. Leur incidence est semblable entre les groupes et entre les études. Les abandons en raison des effets indésirables sont rares. Des analyses exploratoires à partir des données regroupées des deux études suggèrent que la bithérapie étudiée a un effet plus favorable que la trithérapie à base de ténofovir disoproxil sur les biomarqueurs rénaux et osseux. Toutefois, la portée clinique de ces observations est inconnue. Globalement, de l'avis des experts, la bithérapie est bien tolérée et elle présente un profil d'innocuité semblable à celui des autres combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

Une mise à jour des études GEMINI-1 et GEMINI-2 a été effectuée après 96 semaines de traitement (Cahn 2019b). Les résultats suggèrent que les réponses virologiques se maintiennent jusqu'à 96 semaines. Les résultats des analyses de sous-groupes à partir des données regroupées des deux études indiquent que les taux de réponse virologique chez les patients dont la charge virale initiale était supérieure à 100 000 copies/ml sont élevés et similaires entre les traitements. Dans le sous-groupe de patients présentant un décompte initial des CD4 d'au plus 200 cellules/µl, le taux de réponse virologique selon l'algorithme « Snapshot » demeure plus faible chez les patients recevant la bithérapie (68 % contre 87 %). Toutefois, la plupart des non-réponses répertoriées dans ce sous-groupe sont considérées de nature administrative; seulement cinq patients ont satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait de l'étude, dont trois dans le groupe recevant la bithérapie. Ainsi, de l'avis des experts, la réponse virologique est jugée similaire entre les traitements dans ce sous-groupe.

Après 96 semaines, 18 patients (1,3 %) ont satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait de l'étude, dont 11 dans le groupe ayant reçu la bithérapie, et aucune mutation conférant une résistance aux INI ou aux INTI n'a été détectée chez ces patients. Par ailleurs, le profil d'innocuité de la bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine est demeuré semblable, à plus long terme, à celui de la trithérapie composée de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil.

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

Bioéquivalence

L'étude de bioéquivalence 204994 non publiée est un essai de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert réalisé en chassé-croisé sur 76 adultes sains. Il a pour but d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques des composants de Dovato[MC] (50 mg – 300 mg) et de ceux de leur produit de référence, Tivicay[MC] (dolutégravir 50 mg) et Epivir[MC] (lamivudine 300 mg). Les participants ont été répartis selon un ordre variable pour recevoir chacun des traitements à jeun. Les résultats montrent que, comparativement au produit de référence, l'intervalle de confiance à 90 % des ratios de la moyenne de l'ASC de la lamivudine contenue dans Dovato[MC] se situe dans l'intervalle de bioéquivalence défini par Santé Canada (de 80 % à 125 %), mais la $C_{max}$ s'avère 32 % plus élevée. L'ASC du dolutégravir contenu dans Dovato[MC] est environ 16 % plus élevée que celle du produit de référence, alors que l'intervalle de confiance à 90 % des ratios de la moyenne la $C_{max}$ se situe dans les limites définies. De l'avis des experts, ces variations de la $C_{max}$ de la lamivudine et de l'ASC du dolutégravir n'influencent pas de façon significative l'innocuité ou l'efficacité antivirale du médicament.

**Perspective du clinicien**

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

Avec le progrès réalisé dans le domaine des thérapies antirétrovirales, l'espérance de vie des patients infectés par le VIH-1 est maintenant comparable à celle de la population générale. De ce fait, en vieillissant, les patients présentent de multiples maladies concomitantes et doivent composer avec la polypharmacie, ce qui entraîne une augmentation du nombre de comprimés à ingérer, accroît le risque d'interactions médicamenteuses et augmente l'incidence d'effets indésirables. Les cliniciens soulignent l'importance d'adapter les thérapies aux besoins des patients en tenant compte des particularités de leur situation clinique, notamment la comédication, la présence ou l'absence de résistance, les maladies concomitantes telles que les troubles rénaux, osseux et cardiovasculaires, ainsi que les co-infections telles que l'hépatite virale et la tuberculose.

Actuellement, au Québec, la prise en charge de l'infection par le VIH-1 pour les patients n'ayant jamais été traités s'appuie sur les lignes directrices américaines du *Department of Health and Human Services*, mises à jour en octobre 2018 (DHHS 2018), ainsi que sur le Guide de thérapie antirétrovirale pour les professionnels de la santé du Québec, dont la dernière mise à jour est moins récente (MSSS 2016). Ainsi, les combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement initial de l'infection par le VIH-1 incluent deux INTI combinés, de préférence, à un INI non potentialisé ou, alternativement, à un INI potentialisé, à un IP potentialisé ou à un INNTI. Les trithérapies à base d'un INI non potentialisé sont souvent privilégiées dans ce contexte de traitement puisqu'elles sont efficaces, bien tolérées et comportent un faible risque d'interactions médicamenteuses.

Les INTI fréquemment employés dans le cadre des trithérapies incluent l'emtricitabine, le ténofovir disoproxil, l'abacavir, la lamivudine ou le ténofovir alafénamide. Compte tenu de la toxicité osseuse et rénale du ténofovir disoproxil, et de la controverse quant au rôle de l'abacavir dans les maladies cardiovasculaires, l'utilisation à long terme d'une thérapie qui ne contiendrait pas l'un ou l'autre de ces agents serait souhaitable. Les cliniciens soulignent qu'une bithérapie efficace telle que Dovato[MC], ou qu'une trithérapie à base de ténofovir alafénamide telle que Biktarvy[MC], pourrait constituer des options

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

de traitement alternatives adéquates pour les patients chez qui ils pourraient être contre-indiqués ou pour ceux exposés au risque de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance rénale ou d'ostéoporose.

Les lignes directrices du DHHS recommandent l'utilisation de la bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine lorsque l'abacavir, le ténofovir disoproxil et le ténofovir alafénamide ne peuvent être utilisés ou ne constituent pas une option optimale. De l'avis des experts, ce positionnement est restrictif puisqu'une minorité de patients ne peuvent recevoir un de ces INTI (5 %). Parmi les éléments pouvant expliquer ce positionnement, mentionnons que les données sur la durabilité de l'effet à 96 semaines n'étaient pas disponibles au moment de la dernière mise à jour des lignes directrices. Avec ces récentes données, les cliniciens pourraient reconsidérer le positionnement de cette thérapie, probablement vers les régimes initiaux recommandés dans certaines situations cliniques particulières, en raison de la limitation avec la charge virale initiale (≤ 500 000 copies/ml). De plus, avant de changer les pratiques cliniques et de considérer une bithérapie comme traitement initial préconisé, plusieurs concepts bien établis avec la trithérapie devront être validés avec la bithérapie, notamment le niveau de protection de la transmission virale et la virémie résiduelle dans les sites sanctuaires.

Bien qu'aucune donnée ne soit actuellement disponible chez les patients recevant une thérapie antirétrovirale et transférant à Dovato[MC], il est reconnu qu'un traitement documenté efficace chez les patients naïfs peut être utilisé en transfert de traitement. En raison de la faible incidence de l'infection par le VIH-1 au Québec, les experts estiment que Dovato[MC] serait principalement utilisé en transfert de traitement chez des patients recevant une thérapie à base d'abacavir ou de ténofovir disoproxil et pour qui la toxicité à long terme potentielle est une préoccupation. Cependant, avec la récente inscription aux listes de Biktarvy[MC] (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide), les cliniciens auront probablement tendance à privilégier Biktarvy[MC] plutôt que Dovato[MC] chez ces patients puisqu'ils considèrent que les deux options apportent des bénéfices de toxicité similaires, mais que les concepts avec la bithérapie ne sont pas suffisamment validés à l'heure actuelle.

Les cliniciens rapportent que Dovato[MC] ne convient pas à tous les patients, notamment aux patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB). En effet, dans cette situation clinique, il est recommandé d'instaurer une thérapie antirétrovirale à base de deux INTI, incluant le ténofovir disoproxil, le ténofovir alafénamide ou l'entécavir pour traiter le VHB. Par ailleurs, puisque des anomalies du tube neural ont été observées avec le dolutégravir administré au cours du premier trimestre de grossesse, une attention particulière doit être portée lors de l'utilisation de Dovato[MC] chez les femmes en âge de procréer.

De l'avis des cliniciens, très peu de patients adolescents infectés par le VIH seraient admissibles au Dovato[MC]. En effet, les adolescents naïfs aux antirétroviraux sont rares au Québec et ceux expérimentés ont développé une résistance à la plupart des antirétroviraux, y compris la lamivudine. Les cliniciens préféreraient une trithérapie à une bithérapie chez ces patients dont le traitement est complexe.

**Perspective du patient**
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

**Besoin de santé**
Bien que plusieurs antirétroviraux soient actuellement inscrits sur les listes pour le traitement de cette infection chronique, il existe un besoin de nouveaux agents aux propriétés améliorées. En effet,

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

considérant que les personnes infectées par le VIH-1 ont maintenant une espérance de vie qui s'apparente à celle de la population générale, l'accessibilité à un arsenal thérapeutique diversifié constitue un avantage certain afin d'individualiser les approches. Le choix du traitement est guidé notamment par son profil de toxicité, de résistance et d'interaction médicamenteuse, ainsi que par les comorbidités du patient.

Comparativement à une trithérapie, une bithérapie en mesure d'induire et de maintenir une suppression virale réduirait l'exposition cumulative à un troisième médicament, ce qui pourrait diminuer certaines toxicités à long terme ou de possibles interactions médicamenteuses. Ses constituants libres étant déjà inscrits aux Listes, Dovato[MC] représente une option thérapeutique supplémentaire en un seul comprimé pour les personnes infectées par le VIH-1.

**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 Dovato[MC] est démontrée pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

**Motifs de la position unanime**

- Les résultats démontrent que la bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine est non inférieure à la trithérapie composée de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil, pour atteindre une réponse virologique à 48 semaines chez les patients n'ayant jamais été traités.
- Les résultats suggèrent que les réponses virologiques se maintiennent jusqu'à 96 semaines.
- Les taux de réponse virologique sont jugés similaires entre les traitements dans le sous-groupe de patients présentant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml ou un décompte initial des CD4 d'au plus 200 cellules/µl.
- Aucune mutation conférant une résistance aux INI ou aux INTI n'a été observée chez les patients ayant satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait.
- La bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine est bien tolérée et présente un profil d'innocuité semblable à celui des autres combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement de l'infection par le VIH-1.
- Dovato[MC] représente une option thérapeutique supplémentaire en un seul comprimé pour les personnes infectées par le VIH-1.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Dovato[MC] est de 30,44 $. Son coût de traitement mensuel, à raison d'un comprimé par jour, est de 913 $. Ce dernier se situe dans l'intervalle de coûts de ses comparateurs, soit les agents simples associés à un traitement de base optimisé ainsi que les associations à doses fixes (340 à 1 320 $). Notons que le coût de recours aux composantes libres de Dovato[MC], soit le dolutégravir (Tivicay[MC]) et la lamivudine (3TC[MC] et version générique), est moins élevé (773 $).

En pharmacoéconomie, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts. Elle est fondée sur une efficacité et une innocuité similaires de Dovato[MC] et de l'ensemble des traitements utilisés par les

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

adultes et les adolescents infectés par le VIH-1 au Québec. Cette hypothèse de similarité entre tous les traitements du VIH remboursés au Québec est appuyée par les études cliniques GEMINI (I et II), par les précédentes évaluations de l'INESSS ainsi que par une méta-analyse en réseau (Radford). Aux fins de la comparaison des coûts, seuls les comparateurs les plus utilisés ont été conservés. À eux seuls, ils représentent [redacted] % du marché, selon le fabricant. Cette analyse porte sur un horizon temporel de 1 an et a été réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux où seuls les coûts directs en médicament sont considérés.

Ainsi, le fabricant estime que Dovato[MC] est annuellement jusqu'à 8 030 $ moins couteux que certains comparateurs et jusqu'à 1 448 $ plus couteux que d'autres.

Selon l'INESSS, le devis ainsi que la méthodologie de l'analyse du fabricant sont pertinents. Il adhère à l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre Dovato[MC] et les autres thérapies antirétrovirales. En effet, bien que ces dernières comportent certaines différences, notamment quant aux modalités d'administration, la survenue d'effets indésirables, les interactions médicamenteuses et le risque de développement de résistances, il considère qu'elles ne constituent pas des avantages ou des désavantages inhérents au produit, mais plutôt des particularités favorisant ou non leur utilisation chez certains patients, selon leurs caractéristiques individuelles. Toutefois, l'INESSS retient comme analyse de base la comparaison de Dovato[MC] avec ses composantes libres; il considère de fait que ces dernières, prises en association, représentent le principal comparateur.

En outre, l'Institut a réalisé à titre informatif deux scénarios secondaires. Il s'agit d'une comparaison de Dovato[MC] aux régimes « recommandés dans certaines situations cliniques, lorsque l'abacavir ou le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux » et à l'ensemble des régimes antirétroviraux recommandés (DHHS). Seules les thérapies inscrites sur la *Liste des médicaments* sont retenues.

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

**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Dovato[MC] à différentes thérapies antirétrovirales recommandées par les lignes directrices du DHHS pour le traitement de l'infection par le VIH (INESSS)**

| Médicament | Coût mensuel[a] | Parts de marché[b] |
|---|---|---|
| Dovato[MC] | 961 $ | s. o. |
| SCÉNARIO DE BASE (COMPOSANTES LIBRES DU MÉDICAMENT) | | |
| Tivicay[MC]/ 3TC[MC] (et versions génériques) | 841 $ | s. o. |
| SCÉNARIO SECONDAIRE (RÉGIMES INITIAUX RECOMMANDÉS DANS CERTAINES SITUATIONS CLINIQUES, LORSQUE L'ABACAVIR OU LE TÉNOFOVIR NE PEUVENT PAS ÊTRE UTILISÉS OU NE SONT PAS OPTIMAUX) | | |
| Coût moyen pondéré | 1 124 $ | |
| Prezista[MC]/Isentress[MC] (ou Isentress[MC] HD) | 1 258 $ | 68 % |
| Prezista[MC]/3TC[MC] (et versions génériques) | 761 $ | 0 % |
| Tivicay[MC]/3TC[MC] (et versions génériques) | 841 $ | 32 % |
| SCÉNARIO SECONDAIRE (TOUS LES RÉGIMES INITIAUX RECOMMANDÉS) | | |
| Coût moyen pondéré | 1 145 $ | |
| Genvoya[MC] | 1 362 $ | 31 % |
| Triumeq[MC] | 1 265 $ | 29 % |
| Odefsey[MC] | 1 225 $ | 8 % |
| Tivicay[MC] lorsque non associé à 3TC[MC] (et versions génériques) | 809 $ | 7 % |
| Isentress[MC] (ou Isentress[MC] HD) lorsque non associé à Truvada[MC] ou Prezista[MC] | 938 $ | 6 % |
| Toutes les autres thérapies antirétrovirales[c] | 772 $ | 19 % |

DHHS: *Department of Health and Human Services*; s. o. : Sans objet; VIH: Virus de l'immunodéficience humaine.

a Les coûts considérés incluent ceux d'acquisition en médicament, ceux des services professionnels du pharmacien ainsi que les marges bénéficiaires du grossiste. Ils intègrent aussi les coûts du médicament potentialisateur (ritonavir ou cobicistat), le cas échéant. Lorsqu'il s'agit d'un agent simple recommandé par les lignes directrices du DHHS, il est considéré comme étant combiné à un traitement de base optimisé pour le traitement de l'infection par le VIH.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er avril 2018 au 31 mars 2019, selon le nombre d'ordonnances standardisées sur 30 jours.

c Sont inclus, selon la taille du marché dont ils disposent : l'association Isentress[MC] (ou Isentress[MC] HD)/Truvada[MC], Prezista[MC] lorsque non associé à Isentress[MC] (ou Isentress[MC] HD) ou au 3TC[MC] (et versions génériques), Atripla[MC], Edurant[MC], Complera[MC], Sustiva[MC], Stribild[MC], Reyataz[MC], l'association Prezista[MC]/ Isentress[MC] (ou Isentress[MC] HD) ainsi que l'association Tivicay[MC]/3TC[MC] (et versions génériques).

Ainsi, Dovato[MC] est plus coûteux que l'utilisation concomitante de ses deux composantes libres, lesquelles représentent le principal comparateur.

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

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription de Dovato[MC] pour le traitement de l'infection par le VIH-1. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des données de facturation, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

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

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Provenance des données | Calculs épidémiologiques et IQVIA[MC] | RAMQ |
| Population considérée | Tous les patients recevant un traitement antirétroviral | Nouveaux patients[a] recevant une thérapie de la catégorie dans laquelle Dovato[MC] est classé par le DHHS[b] |
| Nombre estimé de patients pour la population considérée (3 ans) | [redacted], [redacted], [redacted] | s. o. |
| Nombre moyen d'ordonnances standardisées par patients | s. o. | Première année de traitement : 6<br>Années subséquentes : 10 |
| Nombre estimé d'ordonnances standardisées pour la population considérée (3 ans) | s. o. | Nouveaux patients : 49, 35, 25<br>Patients traités depuis >1 an : 0, 87, 149 |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENT COMPARATEUR** | | |
| Sans inscription de Dovato[MC] – Parts de marché des produits les plus prescrits (3 ans) | Genvoya[MC] : [redacted] %, [redacted] %, [redacted] %<br>Biktarvy[MC] : [redacted] %, [redacted] %, [redacted] %<br>Triumeq[MC] : [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | Prezista[MC]/Isentress[MC] : 30 %, 30 %, 30 %[c]<br>Tivicay[MC]/3TC[MC] (et versions génériques) : 70 %, 70 %, 70 % |
| Provenance des parts de marché | Tous les antirétroviraux<br>[redacted] | Tivicay[MC]/3TC[MC] (et versions génériques) |
| Avec inscription de Dovato[MC] – Parts de marché des produits les plus prescrits (3 ans) | Genvoya[MC] : [redacted] %, [redacted] %, [redacted] %<br>Biktarvy[MC] : [redacted] %, [redacted] %, [redacted] %<br>Triumeq[MC] : [redacted] %, [redacted] %, [redacted] %<br><br>Dovato[MC] : [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | Prezista[MC]/Isentress[MC] : 30 %, 30 %, 30 %[c]<br>Tivicay[MC]/3TC[MC] (et versions génériques) : 0 %, 0 %, 0 %<br><br>Dovato[MC] : 70 %, 70 %, 70 % |
| Coût mensuel de traitement | Dovato[MC] : 961 $ | Dovato[MC] : 961 $ |

DHHS: *Department of Health and Human Services*; s. o. : Sans objet.

a Il s'agit des patients n'ayant jamais été traités auparavant ou qui modifient leurs traitements.

b La catégorie ciblée est celle des régimes initiaux recommandés par le DHHS (octobre 2018) « dans certaines situations cliniques, lorsque l'abacavir ou le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux ». Les traitements concernés sont les associations : Prezista[MC]/Isentress[MC] et Prezista[MC]/Isentress[MC] HD, Prezista[MC]/3TC[MC] (et versions génériques) ainsi que Tivicay[MC]/3TC[MC] (et versions génériques).

c Ces parts de marché tiennent également compte d'Isentress HD[MC].

Selon le fabricant, l'inscription de Dovato[MC] permettrait le traitement de [redacted], [redacted] et [redacted] patients au cours des trois prochaines années, respectivement, et générerait une économie nette totale d'environ [redacted] $ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de paramètres. Ceux présentés plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population considérée : Le fabricant a considéré l'ensemble des patients infectés par le VIH, alors que l'INESSS a retenu uniquement les nouveaux patients, c'est-à-dire ceux naïfs de tout traitement antirétroviral et ceux qui changent de traitement, notamment en raison d'une intolérance. De fait, il est supposé que l'arrivée de Dovato[MC] n'entraînerait pas de transfert des patients qui sont stabilisés sur leur thérapie actuelle et qui la tolèrent bien. De plus, en accord avec les recommandations des experts consultés, les patients conservés dans l'analyse de

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

l'INESSS sont ceux qui seront amenés à recevoir un des régimes initiaux recommandés par le DHHS dans certaines situations cliniques, c'est-à-dire lorsque l'abacavir ou le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux. Cette modification réduit significativement l'impact budgétaire.

- Sans inscription de Dovato[MC] – Parts de marché des produits les plus prescrits : L'INESSS estime qu'en raison des résultats cliniques favorables des études GEMINI, à savoir la démonstration d'une non-infériorité en termes d'efficacité et la similarité du profil d'innocuité vis-à-vis du dolutégravir en association avec Truvada[MC] (emtricitabine/ténofovir disoproxil), cette combinaison étant classifiée par le DHHS en régime initial pour la plupart des situations cliniques, on s'attend à ce que les pratiques de prescription soient modulées en conséquence. Ainsi, les prescriptions de l'association libre Tivicay[MC]/3TC[MC] (et versions génériques) devraient augmenter de façon à capturer 70 % des parts du marché retenu.
- Avec inscription de Dovato[MC] – Parts de marché des produits les plus prescrits : puisque le marché ciblé par l'INESSS a été restreint à celui constitué des agents utilisés lorsque l'abacavir ou le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux, les parts proposées par le fabricant ont été ajustées. Celles retenues par l'INESSS se basent sur les avis des experts consultés sur le fait qu'il s'agirait d'une association à doses fixes préférée à l'utilisation de ses composantes libres en concomitance. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Dovato[MC] serait utilisé à la place de la combinaison de ses composantes libres. Cette modification induit que l'analyse d'impact budgétaire n'est plus génératrice d'économies, mais de coûts.

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

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| RAMQ[a] | 31 049 $ | 77 214 $ | 109 854 $ | 218 117 $ |
| Nombre d'ordonnances[b] | 34 | 85 | 120 | 239 |
| **IMPACT NET[c]** | | | | |
| RAMQ | 4 092 $ | 10 177 $ | 14 480 $ | 28 749 $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d,e] | | | 21 318 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e,f] | | | 38 189 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Représente l'équivalent d'un nombre d'ordonnances d'une durée ramenée à 30 jours.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations tiennent compte d'une estimation de la taille du marché 16 % plus faible et de parts de marché plus faibles (60 %).
e La projection de la taille du marché a été réalisée à partir des données de la RAMQ sur la période de juillet 2015 à mars 2019. Sur cette période, l'INESSS observe que les données s'écartent en moyenne d'environ 16 % relativement à la moyenne projetée.
f Les estimations tiennent compte d'une estimation de la taille du marché 16 % plus élevée et de parts de marché plus élevées (80 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 29 000 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de Dovato[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait environ 240 ordonnances de ce traitement sur cette période.

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

En raison d'une incertitude entourant le positionnement clinique recommandé pour Dovato[MC] dans la prochaine mise à jour des lignes directrices du DHHS, une analyse secondaire a été réalisée. Sachant que le dolutégravir et la lamivudine sont inscrits dans la section régulière des listes, l'INESSS ne peut exclure qu'elles soient utilisées différemment du positionnement actuellement prévu par le DHHS. En effet, vu les résultats de la mise à jour après 96 semaines des études GEMINI, il se pourrait que les cliniciens privilégient cette bithérapie (libre ou sous forme d'association à doses fixes) pour un plus grand nombre de patients atteints du VIH. L'association viendrait alors remplacer des régimes antirétroviraux appartenant à la catégorie « régimes initiaux recommandés dans certaines situations cliniques » en plus de ceux de la catégorie « régimes à considérer lorsque l'abacavir et le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux ». Dans ce cas, les experts consultés estiment que l'association devrait disposer de 10 %, 20 % et 25 % des parts du marché chez les nouveaux patients, représenté par les traitements de la première de ces deux catégories, et environ 70 %, 70 % et 70 % des parts du marché représenté par les traitements de la seconde dans les trois prochaines années, respectivement. Advenant l'inscription du Dovato[MC], cela représenterait une dépense supplémentaire nette pour la RAMQ de 677 372 $ sur 3 ans, pour un total de 5 628 ordonnances.

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

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Dovato[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

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

**Motifs de la position unanime**

- Dovato[MC] est non inférieur à la trithérapie composée de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil, pour atteindre une réponse virologique à 48 semaines chez les patients n'ayant jamais été traités.
- Les résultats suggèrent que les réponses virologiques se maintiennent jusqu'à 96 semaines.
- Les taux de réponse virologique sont jugés similaires entre les traitements dans le sous-groupe de patients présentant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml ou un décompte initial des CD4 d'au plus 200 cellules/µl.
- Aucune mutation conférant une résistance aux INI ou aux INTI n'a été observée chez les patients ayant satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait.
- Dovato[MC] est bien toléré et présente un profil d'innocuité semblable à celui des autres combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement de l'infection par le VIH-1.
- Dovato[MC] représente une option thérapeutique supplémentaire en un seul comprimé pour les personnes infectées par le VIH-1.
- Dovato[MC] est plus coûteux que ses composantes libres, ce qui en fait une stratégie inefficiente.
- L'impact budgétaire net estimé par l'INESSS, associé à l'inscription de ce médicament, est d'environ 29 000 $ sur trois ans. Celui-ci pourrait atteindre environ 677 000 $ advenant une utilisation de ce médicament différente de celle proposée actuellement par le DHHS.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Dovato[MC] pour le traitement de l'infection par le VIH-1 constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Chaque réduction de 1 % du prix de vente garanti de Dovato[MC] diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 2 181 $ et 51 391 $ si on considère uniquement la population recevant les « régimes à considérer lorsque l'abacavir et le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux » ou si on considère la population regroupant tous les « régimes initiaux recommandés pour certaines situations cliniques », celle-ci incluant la précédente, respectivement.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles pour aucun des traitements comparateurs. Un rabais ou une ristourne sur un ou plusieurs de ces médicaments augmenterait les dépenses associées à l'impact budgétaire net lié à l'inscription de Dovato[MC].
- L'INESSS a dernièrement émis des recommandations pour Pifeltro[MC] et Delstrigo[MC] alors que Juluca[MC] et Biktarvy[MC] ont récemment été inscrits sur les listes. La considération de ces changements dans le marché du VIH aurait vraisemblablement eu un impact sur les conclusions de l'analyse d'impact budgétaire. En effet, les experts sont d'avis que les cliniciens auront tendance à privilégier Biktarvy[MC], ce qui réduirait le marché de Dovato[MC], de même que l'impact budgétaire net lié à son inscription.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et coll. a** Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet 2019;393(10167):143-55.
- **Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et coll. b** Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infections – 96-week results from the GEMINI studies. 10th IAS conference on HIV science, Mexico; 2019 [Présentation].
- **Department of Health and Human Services.** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Octobre 2018. [En ligne. Page consultée le 17 mai 2019] : https://aidsinfo.nih.gov/guidelines
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH – Guide pour les professionnels de la santé du Québec. Octobre 2016. [En ligne. Page consultée le 17 mai 2019] : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000733/
- **Radford M, Parks DC, Ferrante S, et coll.** Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. AIDS 2019;33:1739-49.


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


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

## POMALYST[MC] – Myélome multiple

## Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Pomalyst
**Dénomination commune :** Pomalidomide
**Fabricant :** Celgene
**Forme :** Capsule
**Teneurs :** 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

### Inscription – Avec conditions

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Pomalyst[MC], en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, ainsi qu'une indication reconnue sur les listes des médicaments pour la poursuite du traitement des patients chez qui la toxicité au bortézomib est intolérable, si les conditions suivantes sont respectées.

**Conditions**

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

**Indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements***

- en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les personnes :

  - ayant déjà reçu de la lénalidomide;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

  Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne maximale de 4 mg aux jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours.

**Indication reconnue sur les listes des médicaments**

- en association avec la dexaméthasone, pour la poursuite du traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les personnes ayant commencé un traitement associant la

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

pomalidomide, le bortézomib et la dexaméthasone en milieu hospitalier, et dont le bortézomib a dû être cessé en raison d'une intolérance sérieuse.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne maximale de 4 mg aux jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours.

**À l'intention du public**

La pomalidomide (Pomalyst[MC]) est utilisée pour traiter le myélome multiple. Sans traitement, les patients atteints de ce cancer ont une espérance de vie de moins de cinq ans. Chez les patients qui ne sont pas admissibles à une greffe, plusieurs médicaments sont offerts. Ils visent à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients; aucun ne permet de guérir. C'est aussi le cas de la pomalidomide.

La pomalidomide est donnée en même temps que le bortézomib (Velcade[MC]) et la dexaméthasone aux patients qui ont déjà reçu de la lénalidomide (Revlimid[MC]) et dont la maladie réapparaît ou progresse. Actuellement, ces patients peuvent recevoir d'autres combinaisons de médicaments.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats montrent que cette association retarde la progression du cancer par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone chez un nombre important de patients. Par contre, on ne sait pas si ce traitement prolonge la vie des patients, mais l'ajout de la pomalidomide à l'association bortézomib/dexaméthasone est bien toléré et ne semble pas détériorer leur qualité de vie.

Le coût du traitement par l'association pomalidomide/bortézomib/dexaméthasone est élevé, mais généralement inférieur à celui des deux combinaisons de médicaments les plus utilisées à ce stade de la maladie. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) suggère que, comparativement à une des deux combinaisons de médicaments, elle est plus coûteuse et donne des bénéfices de santé semblables. Lorsque l'association est plutôt comparée à la deuxième combinaison de médicaments, le rapport entre son coût et son efficacité suggère principalement qu'elle est moins coûteuse. L'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, l'ajout des indications reconnues au pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone entraînerait des économies d'environ 5,2 millions de dollars pour le système de santé québécois.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches aidants de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande à la ministre de rembourser ce médicament à la condition que son utilisation soit

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

encadrée et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

# Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La pomalidomide est un immunomodulateur, analogue de la thalidomide. Elle agit en inhibant la prolifération des cellules tumorales hématopoïétiques et induit l'apoptose. Elle s'administre par voie orale et est, entre autres, indiquée « en association avec la dexaméthasone et le bortézomib, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comprenant de la lénalidomide ». Il s'agit de la première évaluation de Pomalyst^MC par l'INESSS pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de son avis de conformité.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui affecte les plasmocytes responsables de la sécrétion d'anticorps et de la réponse immunitaire. Il s'agit d'une maladie évolutive grave, dont la guérison est rare. Il représente la deuxième hémopathie la plus répandue (10 à 17 %), après le lymphome non hodgkinien (Manapuram 2018, Siegel 2017). Au Québec, en 2017, un peu plus de 670 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 370. Le myélome multiple affecte davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. La survie médiane est estimée entre 6 et 10 ans, selon l'âge au diagnostic (Moreau 2017, Pulte 2015, Richardson 2018).

En première intention, le traitement du myélome multiple dépend de l'admissibilité à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Or, peu de patients peuvent recevoir une autogreffe, en raison notamment de leur âge (plus de 70 ans) ou de la présence de comorbidités. Les traitements alors offerts sont à visée palliative et reposent principalement sur l'usage du bortézomib en association avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone (CyBorD) ou de la lénalidomide combinée à la dexaméthasone (Ld). À la progression de la maladie, les options thérapeutiques dépendent du traitement reçu en première intention et de l'état de santé global du patient. La trithérapie constitue généralement le traitement standard. Le daratumumab en association avec la dexaméthasone et la lénalidomide (DLd) ou le bortézomib (DVd), ainsi que le carfilzomib combiné à la dexaméthasone, avec la lénalidomide (KLd) ou sans (Kd), peuvent être administrés. Le protocole CyBorD ou l'association bortézomib et dexaméthasone (Vd) peuvent également être des options si la durée de la première rémission a été suffisamment longue. La

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

pomalidomide, administrée en association avec la dexaméthasone (Pomdex), constitue une option de traitement de troisième intention ou plus du myélome multiple.

**Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude OPTIMISMM (EMA 2019, Richardson 2019), complétée par des données de qualité de vie (Weisel 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée.

L'étude OPTIMISMM est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association pomalidomide/bortézomib/ dexaméthasone (PVd) à celles de l'association Vd. Elle inclut 559 adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, ayant déjà reçu au moins un traitement, dont la lénalidomide. Ces sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable. Ceux avec une maladie réfractaire à la lénalidomide étaient admissibles à l'étude. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le nombre de traitements antérieurs, l'âge et la concentration initiale de $\beta_2$-microglobuline. La pomalidomide était administrée à raison d'une dose de 4 mg aux jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours. Le bortézomib (1,3 mg/m$^2$) était administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée aux jours 1, 4, 8 et 11 des 8 premiers cycles, puis aux jours 1 et 8 des cycles subséquents, et la dexaméthasone (20 mg), aux jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 des cycles 1 à 8, puis aux jours 1, 2, 8 et 9 des cycles subséquents. Les traitements se poursuivaient jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue ou les doses pouvaient être réduites.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. L'analyse finale de ce paramètre a été réalisée après la survenue d'un événement chez 57 % des patients (320 événements). Si l'association PVd s'avérait supérieure, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était réalisée (réponse tumorale objective puis survie globale). L'analyse de la survie globale était alors intermédiaire et le seuil de signification statistique établi à 0,031 avec la méthode de Pocock. Les principaux résultats de l'analyse obtenus après un suivi médian de 15,9 mois sont présentés dans le tableau suivant.

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

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude OPTIMISMM (Richardson 2019, EMA 2019)**

| Paramètre d'efficacité[a] selon le comité indépendant | PVd (n = 281) | Vd (n = 278) | RRI (IC95 %) ou valeur p |
|---|---|---|---|
| **ANALYSE FINALE DE SURVIE SANS PROGRESSION : SUIVI MÉDIAN DE 15,9 MOIS** | | | |
| Survie médiane sans progression | 11,2 mois | 7,1 mois | 0,61 (0,49 à 0,77)<br>p < 0,001 |
| Réponse tumorale objective[b] | 82,2 % | 50,0 % | p < 0,001 |
| Survie médiane globale | Non atteinte | Non atteinte | 0,98 (0,73 à 1,32)<br>p = 0,89[c] |
| Survie estimée à 24 mois[d] | 59 % | 61 % | nd |
| Durée médiane de la réponse | 13,7 mois | 10,9 mois | p < 0,001[e] |
| **ANALYSE DE SOUS-GROUPES DE LA SURVIE SANS PROGRESSION** | | | |
| Maladie réfractaire à la lénalidomide[f] | 9,5 mois<br>n = 200 | 5,6 mois<br>n = 191 | 0,65 (0,50 à 0,84) |
| Patients en deuxième intention de traitement[f] | 20,7 mois<br>n = 111 | 11,6 mois<br>n = 115 | 0,54 (0,36 à 0,82) |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; PVd : Pomalidomide/bortézomib/dexaméthasone; RRI : Rapport des risques instantanés; Vd : Bortézomib/dexaméthasone.

a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression, réponse tumorale objective et survie globale.

b Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux, déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Durie 2006).

c Le seuil de significativité prédéfini de 0,031, calculé selon la méthode de Pocock, n'est pas atteint.

d Exprimé en pourcentage de patients.

e L'analyse statistique de ce paramètre est de nature exploratoire, car aucune correction n'a été effectuée pour contrôler l'inflation du risque alpha.

f Résultats exprimés en durée médiane de la survie sans progression.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, mais les paramètres subjectifs ont toutefois été évalués par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection. Selon les experts consultés, une étude à double insu aurait été réalisable étant donné la voie d'administration orale de la pomalidomide et son profil de toxicité.
- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets sont bien répartis entre les groupes. De plus, peu de sujets ont été perdus au suivi et les déviations majeures au protocole ainsi que le pourcentage d'abandons sont globalement similaires entre les groupes.
- Le plan statistique est adéquat pour évaluer la survie sans progression, la réponse tumorale objective et la survie globale.
- La survie sans progression est un paramètre d'évaluation jugé acceptable dans le contexte du traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire.

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

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

- L'association Vd n'est pas un comparateur optimal, car elle est peu ou pas utilisée au Québec, les associations à base de daratumumab, celles à base de carfilzomib et le protocole CyBorD lui étant préférés. Néanmoins, l'INESSS le juge acceptable, car il s'agissait d'un traitement qui pouvait être administré en deuxième intention ou plus d'un myélome multiple au début de l'étude.
- Le schéma d'administration bihebdomadaire du bortézomib n'est plus utilisé au Québec, car il peut entraîner une incidence élevée d'effets indésirables, notamment des neuropathies périphériques, qui nuisent à la persistance au traitement au-delà de huit cycles. De plus, l'administration du bortézomib se fait maintenant majoritairement par voie sous-cutanée.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 68 ans, 94 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 20 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 49 % une maladie de stade II ou III selon les critères du système de classification international (ISS). Les sujets avaient reçu un nombre médian de deux traitements antérieurs et environ 70 % d'entre eux étaient réfractaires à la lénalidomide et 11 % au bortézomib.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est représentative des patients en deuxième ou troisième intention de traitement qui seraient traités au Québec.

Les résultats de l'analyse finale démontrent que l'association PVd prolonge de 4,1 mois la survie sans progression, par rapport à l'association Vd, des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant déjà reçu de la lénalidomide. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement significative chez cette population ayant déjà reçu deux traitements en médiane. Il correspond à une diminution de 39 % du risque de progression ou de décès. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs. Il est également observé dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris chez les patients réfractaires à la lénalidomide, ce qui renforce la portée des conclusions. Notons toutefois que les analyses de sous-groupes sont exploratoires. Par ailleurs, un pourcentage jugé élevé de patients traités par l'association PVd a obtenu une réponse tumorale objective, y compris une réponse complète, comparativement à l'association Vd. Enfin, la durée médiane de cette réponse semble en faveur de l'association PVd. En ce qui concerne la survie globale, les données étaient immatures (31 % des événements) au moment de l'analyse et aucune différence entre les groupes n'a pu être mise en évidence. Bien que des données à plus long terme soient nécessaires pour bien évaluer ce paramètre, les traitements subséquemment reçus pourraient influencer les résultats.

Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 90 % des patients traités par l'association PVd comparativement à 70 % de ceux ayant reçu l'association Vd. Les principaux avec l'association PVd sont les neutropénies (42 % contre 9 %), les infections (31 % contre 18 %), dont les pneumonies (12 % contre 6 %), l'hyperglycémie (9 % contre 5 %), les neuropathies périphériques (8 % contre 4 %), la fatigue (8 % contre 4 %) et la diarrhée (7 % contre 3 %). La fréquence d'abandon de l'un des traitements en raison des effets indésirables est légèrement supérieure dans le groupe ayant reçu l'association PVd (24 % contre 17 %) et le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de dose a été requise est également plus élevé dans ce groupe (72 % contre 51 %). Notons que 24 % des patients ayant reçu l'association PVd ont cessé le bortézomib. L'ajout de la pomalidomide au protocole Vd augmente la toxicité, mais ce traitement apparait généralement tolérable. Les effets indésirables provoqués par cette

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

trithérapie sont connus et liés à la classe de chacun des médicaments. Leur prise en charge, par une interruption du traitement ou une réduction de la dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des données sur la qualité de vie, issues de l'étude OPTIMISMM, ont été présentées au congrès de l'American Society of Hematology (ASH), en 2018 (Weisel). Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est un outil validé. Notons qu'au moins 80 % des sujets évaluables ont rempli le questionnaire à chacune des évaluations. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence significative quant à la variation moyenne du score de santé globale dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes. De plus, il ne semble pas y avoir de différence de qualité de vie entre les groupes. L'INESSS est d'avis que l'ajout de la pomalidomide à l'association Vd ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. Toutefois, ces derniers appréciaient eux-mêmes leur qualité de vie, ce qui est une lacune importante en l'absence d'insu, car les bénéfices obtenus avec l'association PVd ont pu être surestimés.

Une mise à jour des données de survie globale a été effectuée après environ 11 mois de suivi additionnel (suivi médian de 26,2 mois, 43,3 % des événements) (EMA). Bien qu'une différence numérique d'environ 10 mois soit observée entre les groupes, celle-ci n'est pas statistiquement significative (médianes de 40,5 mois contre 30,5 mois; rapport des risques instantanés de 0,91 [intervalle de confiance à 95 % de 0,70 à 1,18]). Par ailleurs, l'estimation de la médiane dans le groupe PVd n'est pas fiable, car elle résulte d'un faible nombre d'événements. De surcroit, le pourcentage de patients en vie est similaire dans les deux groupes (59 % contre 55 %). Les données finales de survie globale sont attendues en 2021.

**Comparaisons entre l'association PVd et les traitements usuels**

Hormis l'étude OPTIMISMM, aucune autre de phase III ne compare directement l'efficacité de l'association PVd à celle des traitements administrés pour le myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les patients ayant déjà reçu de la lénalidomide, notamment les associations DVd, Kd et CyBorD. Par conséquent, une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée réalisée par le fabricant a été appréciée.

Cette analyse est composée de cinq comparaisons qui reposent sur un réseau ancré, par l'intermédiaire de l'association Vd. Les études de phase III CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018) et ENDEAVOR (Dimopoulos 2016, Dimopoulos 2017) ainsi que celle de Kropff (2017) sont respectivement utilisées pour documenter l'efficacité des associations DVd, Kd et CyBorD. Les résultats indiquent que l'association PVd est plus efficace que les associations Vd et CyBorD pour prolonger la survie sans progression des patients. Par contre, l'analyse n'est pas parvenue à montrer de différence entre les associations PVd et Kd sur ce paramètre. L'association DVd est quant à elle associée à une survie sans progression plus longue que celle de l'association PVd. Bien que la qualité méthodologique de cette méta-analyse en réseau soit jugée globalement satisfaisante, certaines limites relevées incitent à la prudence. Notons, entre autres, que seules cinq caractéristiques de base des patients sont systématiquement rapportées dans toutes les études et que des différences importantes sont observées pour trois d'entre elles (stade ISS, ECOG et nombre de traitements antérieurs). Le protocole d'administration de l'association Vd varie également selon les études. En effet, dans l'étude CASTOR, l'association Vd est administrée sur neuf cycles tandis que dans les études ENDEAVOR et OPTIMISMM, elle est administrée jusqu'à la progression de la maladie. Par ailleurs, aucune analyse de sensibilité

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

n'explore l'hétérogénéité résultant de différences de validité interne des études, ce qui constitue une limite. Notons aussi qu'un modèle à effet fixe a été employé pour l'analyse principale, car les résultats du modèle à effet aléatoire n'étaient pas convergents en raison du manque d'études comparant les mêmes traitements. Toutefois, étant donné l'hétérogénéité des caractéristiques examinées et le manque d'informations sur celle des autres caractéristiques, l'évaluation de la robustesse des résultats est difficilement réalisable. Malgré ces limites, les résultats de survie sans progression sont retenus pour la population en intention de traiter. L'INESSS considère toutefois qu'ils sont empreints d'une grande incertitude. Pour ce qui est de la survie globale, l'analyse n'est pas parvenue à montrer de différence entre l'association PVd et les autres traitements. L'interprétation des résultats est toutefois limitée par l'immaturité des données et les traitements subséquents. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur ce paramètre.

Les sous-analyses propres aux populations exposées ou réfractaires à la lénalidomide sont très incertaines et difficiles à interpréter. Contrairement à l'étude OPTIMISMM où tous les patients ont été exposés à la lénalidomide, environ 21 % et 42 % l'ont respectivement été dans les études ENDEAVOR et CASTOR. Notons également que 70 % des patients de l'étude OPTIMISMM étaient réfractaires à la lénalidomide, comparativement à 15 % et 25 % dans les deux autres études. Les analyses de sous-groupes de ces études n'ont pas une puissance statistique adéquate et sont exploratoires. Les résultats indiquent que chez les patients exposés à la lénalidomide, l'association DVd est plus efficace que l'association PVd pour prolonger la survie sans progression des patients, tandis qu'aucune différence n'est observée avec l'association Kd. Chez les patients réfractaires à la lénalidomide, aucune différence n'a pu être mise en évidence par rapport à l'association DVd. Bien que l'INESSS juge ces résultats plausibles, il estime qu'il est difficile d'en tirer des conclusions.

**Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens font remarquer que plusieurs traitements avérés efficaces peuvent actuellement être utilisés en deuxième intention ou plus, selon ce qui a été administré précédemment. Toutefois, les cliniciens présument qu'au cours des prochaines années, la presque totalité des patients recevra un traitement contenant de la lénalidomide en première ou en deuxième intention, et ce, généralement jusqu'à la progression de la maladie. La majorité des patients deviendront donc réfractaires à la lénalidomide. Pour ces patients, les associations DVd et Kd constitueront les principales options de traitements. L'ajout de la pomalidomide à l'association Vd est par conséquent une option de traitement supplémentaire, dont l'intérêt est accentué par son efficacité avérée, sans égard à la résistance à la lénalidomide. En effet, l'amélioration cliniquement significative de la survie sans progression chez un nombre très important de ces patients est soulignée. Bien que sa toxicité ne soit pas négligeable, les cliniciens sont d'avis que les effets indésirables qu'elle provoque sont connus et peuvent être prévenus ou traités.

Les cliniciens soulignent qu'il est difficile de déterminer quelle sera la place exacte de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique. Ils croient toutefois qu'une exposition au daratumumab sera favorisée. Par conséquent, l'association PVd serait, dans la grande majorité des cas, utilisée après l'usage du daratumumab, mais selon certains oncologues, avant celle du carfilzomib. L'association PVd pourrait

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

cependant être privilégiée chez les patients qui trouvent que le protocole d'administration du daratumumab demande une implication (en temps) trop grande.

La pomalidomide et la dexaméthasone s'administrent par voie orale. Le bortézomib, quant à lui, s'administre aujourd'hui majoritairement par voie sous-cutanée. L'association PVd pourrait donc être offerte à l'extérieur du milieu hospitalier afin de maximiser les ressources en oncologie et améliorer la qualité de vie des patients. Toutefois, en raison de l'administration parentérale du bortézomib, l'association PVd ne serait inscrite que sur la *Liste des médicaments – Établissements* et ne pourrait pas être donnée à l'extérieur de l'hôpital en raison de la directive ministérielle existante, ce qui n'est pas optimal selon les cliniciens. Ces derniers mentionnent également qu'en l'absence de progression de la maladie, si le bortézomib devait être cessé en raison d'effets indésirables intolérables, il faudrait que la poursuite du traitement par l'association Pd seule soit possible.

Par ailleurs, les pharmaciens en milieu hospitalier font état de la complexité quant à l'administration des médicaments de la classe des IMIDs (ex. : lénalidomide et pomalidomide). En effet, les pharmacies qui veulent offrir un médicament de cette classe doivent posséder une certification du programme REVAID. Celle-ci est complexe à obtenir et aucun centre hospitalier ne la possède actuellement. Par conséquent, ils doivent s'approvisionner auprès de pharmacies certifiées, ce qui augmente les coûts d'acquisition ainsi que la lourdeur administrative et la duplication du suivi, car deux équipes de pharmaciens sont responsables de la dispensation du traitement et du suivi.

**Perspective du patient**

L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme Myélome Canada au cours de l'évaluation de la pomalidomide. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Le myélome multiple est une maladie jusqu'à présent incurable, qui cause notamment des infections, de la fatigue importante, des problèmes de mobilité, de la douleur, de l'essoufflement et des troubles rénaux. Tous ces symptômes peuvent nuire au patient, à sa capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice, à remplir ses obligations familiales, ainsi qu'à accomplir ses activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de sa qualité de vie. Les personnes atteintes mentionnent également que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité de nouveaux médicaments engendrent fréquemment du stress, de l'anxiété et de la dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. Bien que les options thérapeutiques disponibles actuellement puissent être efficaces, les rechutes sont fréquentes. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables pour faire régresser la maladie, la maîtriser ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution, diminuer les symptômes associés et prolonger la vie. Selon eux, la pomalidomide en association avec l'association Vd répond à ce besoin de santé.

**Besoin de santé**

Actuellement, quelques options thérapeutiques, notamment les associations DVd et Kd ainsi que le protocole CyBorD, peuvent être administrées au Québec aux patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire et ayant déjà reçu de la lénalidomide. L'association PVd constituerait une option de traitement supplémentaire pour ces patients.

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

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la pomalidomide en association avec le protocole Vd est démontrée pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les patients ayant déjà reçu de la lénalidomide.

**Motifs de la position unanime**

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité, malgré certaines limites.
- L'association PVd améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression des patients par rapport à l'association Vd, et ce, sans égard à la résistance à la lénalidomide.
- L'association PVd permet à une proportion très élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable et profonde.
- Aucun gain de survie globale n'a été observé, mais les données sont immatures et un suivi à plus long terme est nécessaire pour mieux évaluer ce paramètre.
- Bien que l'ajout de la pomalidomide à l'association Vd augmente la toxicité, ce traitement apparaît généralement tolérable. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge.
- Même si les résultats de qualité de vie sont empreints d'incertitude, les données évaluées laissent présager que l'ajout de la pomalidomide à l'association Vd ne provoquerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients.
- L'association PVd ne comble pas un besoin de santé, mais représente une option de traitement supplémentaire.

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

Le prix de vente garanti des capsules de 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg de pomalidomide est de 500 $. En association avec le bortézomib et la dexaméthasone (PVd), son coût de traitement par cycle de 21 jours est de 7 834 $ sur les huit premiers cycles et de 7 417 $ sur les cycles subséquents. Ces coûts sont globalement moins élevés que ceux de l'association DVd (cycles 1 à 3 : 22 566 $, cycles 4 à 8 : 8 468 $ et cycles subséquents : 7 176 $), de l'association Kd (cycle 1 : 9 209 $ et cycles subséquents : 11 509 $) et de l'association Pomdex (7 884 $). Les coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 $m^2$. Les pertes en médicaments sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association PVd comparativement aux associations Vd, DVd, Kd et CyBorD, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur comprenant de la lénalidomide. Selon l'INESSS, les associations Vd et CyBorD ne sont pas des comparateurs optimaux, car celles-ci sont rarement utilisées en pratique à cette intention de traitement. Par conséquent, seules les associations DVd et Kd ont été retenues comme comparateurs. Cette analyse :

- repose sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;

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

- porte sur un horizon temporel de 25 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité de ces patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité de la MAenR et sur celles d'innocuité issues des études cliniques (OPTIMISMM, ENDEAVOR et CASTOR) de chacun des traitements. Les données de survie sans progression et de survie globale sont issues d'extrapolations à partir de distributions paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions 5-Level version* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude OPTIMISMM;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de leur administration, des traitements concomitants, des suivis médicaux, des traitements subséquents à la progression de la maladie, de la prise en charge des effets indésirables et des soins de fin de vie. De plus, les pertes de productivité des patients y sont intégrées.

Selon l'approche probabiliste, les résultats du fabricant indiquent que PVd est une option [redacted] comparativement à l'association DVd, alors que son ratio coût-utilité incrémental est de [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsqu'il est comparé à l'association Kd. Les ratios coût-utilité incrémentaux déterministes de PVd s'établissent quant à eux à [redacted] $/QALY gagné par rapport à DVd et, bien qu'il soit moins efficace et moins coûteux que Kd, le fabricant présente un ratio de [redacted] $/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-utilité incrémentaux dans ces deux comparaisons d'intérêt.

**Comparaison avec l'association DVd**

Pour cette comparaison, quelques modifications ont été apportées, notamment les suivantes :

- Survie globale : La MAenR n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre le PVd et l'association DVd. Par conséquent, aucun avantage de survie globale n'est présumé entre ces options thérapeutiques.
- Prix du bortézomib : Le fabricant considère que le prix d'une fiole de 3,5 mg de bortézomib est de 1 402 $ (CADTH 2017). L'INESSS retient plutôt le prix négocié du regroupement d'achats des établissements de santé pour la région de Montréal (SigmaSanté), qui est de [redacted] $.
- Poids et surface corporelle : Le fabricant retient un poids moyen des patients à traiter d'environ 77 kg et une surface corporelle moyenne de 1,87 $m^2$. Par convention, l'INESSS retient 70 kg et 1,73 $m^2$.
- Horizon temporel : Étant donné que le myélome multiple est une maladie évolutive grave, que l'association PVd s'administrerait après au moins un autre traitement et que les patients ont en moyenne 66 ans, notamment dans l'étude OPTIMISMM, un horizon temporel de 25 ans est jugé très long. Ainsi, l'INESSS juge qu'un horizon de 15 ans constituerait un compromis acceptable.

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

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association PVd à celle de DVd pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur comprenant de la lénalidomide**

| **Perspective MSSS** | **ΔAVG** | **ΔQALY** | **ΔCoût** ($) | **RCUI** ($/QALY gagné) |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT** | | | | |
| SCÉNARIO DU FABRICANT | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **INESSS** | | | | |
| PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a] | | | | |
| 1. Survie globale | 0,00 | ~0,00[b] | 18 934 | Option plus coûteuse avec marginalement moins de bénéfices |
| 2. Prix du bortézomib | 0,44 | 0,29 | -8 737 | Option dominante[c] |
| 3. Poids et surface corporelle | 0,44 | 0,29 | 53 598 | 182 953 |
| 4a. Horizon temporel (15 ans) | 0,40 | 0,27 | 29 391 | 109 523 |
| 4b. Horizon temporel (10 ans) | 0,32 | 0,21 | 24 640 | 115 083 |
| SCÉNARIO DE BASE | | | | |
| 1+2+3+4a | 0,00 | ~0,00[b] | 2 477 | Option plus coûteuse avec marginalement moins de bénéfices[d] |
| BORNE INFÉRIEURE | | | | |
| 1+2 | 0,00 | ~0,00[b] | -19 646 | Option moins coûteuse avec marginalement moins de bénéfices |
| BORNE SUPÉRIEURE | | | | |
| 1+2+3 | 0,00 | ~0,00[b] | 3 072 | Option plus coûteuse avec marginalement moins de bénéfices |

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

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

b Les bénéfices de santé sont marginalement inférieurs.

c Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

d La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats; les mêmes constats sont observés lorsque la perspective sociétale est retenue.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, l'association PVd serait une option plus coûteuse (2 477 $) et procurant des bénéfices marginalement inférieurs, mais somme toute jugés comparables à DVd. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, bien que les bénéfices demeurent marginalement inférieurs, il appert que les coûts différentiels avec DVd pourraient être inférieurs ou légèrement supérieurs à ceux observés dans le scénario de base.

**Comparaison avec l'association Kd**

Pour l'analyse comparant PVd à Kd, l'INESSS a notamment apporté les modifications concernant le prix du bortézomib, le poids et la surface corporelle ainsi que l'horizon temporel qui sont explicitées précédemment. De plus, les changements suivants s'ajoutent :

- Survie globale : La MAenR n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre le PVd et l'association Kd. Par conséquent, aucun avantage de survie globale n'est présumé entre ces options thérapeutiques.
- Survie sans progression : Le fabricant considère que le Kd est associé à une SSP plus courte comparativement à PVd, reposant sur l'estimation ponctuelle de la MAenR (rapport des risques

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

instantanés : [redacted]; intervalle de confiance à 95 % [[redacted] à [redacted]]). Cette dernière ne démontrant aucune différence statistiquement significative entre ces deux associations, l'INESSS considère plutôt que la survie sans progression serait comparable.

- Temps sous traitement : Le fabricant considère un avantage de survie sans progression entre le PVd et le Kd, qui se traduit par une augmentation du temps de traitement de PVd comparativement à Kd. Cela est basé sur l'hypothèse selon laquelle un patient dont la maladie progresse arrêterait son traitement. Toutefois, la MAenR n'a démontré aucune différence statistiquement significative entre le PVd et le Kd sur la survie sans progression. Cette dernière étant un proxy adéquat de la durée de traitement, l'INESSS retient une durée similaire de traitements pour ces deux options thérapeutiques.

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

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant les associations PVd et Kd pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur comprenant de la lénalidomide**

| **Perspective MSSS** | **ΔAVG** | **ΔQALY** | **ΔCoût** ($) | **RCUI** ($/QALY gagné) |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT** | | | | |
| SCÉNARIO DU FABRICANT | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **INESSS** | | | | |
| PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a] | | | | |
| 1. Survie globale | 0,00 | 0,01 | -22 189 | Dominant[b] |
| 2. Survie sans progression | -0,32 | -0,23 | -25 388 | Option moins coûteuse avec moins de bénéfices |
| 3. Temps de traitement | -0,32 | -0,22 | -67 720 | |
| 4. Prix du bortézomib | -0,32 | -0,22 | -97 079 | |
| 5. Poids et surface corporelle | -0,32 | -0,22 | -13 093 | |
| 6a. Horizon temporel (15 ans) | -0,29 | -0,20 | -30 403 | |
| 6b. Horizon temporel (10 ans) | -0,23 | -0,16 | -28 887 | |
| SCÉNARIO DE BASE | | | | |
| 1+2+3+4+5+6a | 0,00 | -0,01 | -99 808 | Option moins coûteuse avec marginalement moins de bénéfices[c,d] |
| BORNE INFÉRIEURE | | | | |
| 1+4 | 0,00 | -0,01 | -89 124 | Option moins coûteuse avec marginalement moins de bénéfices[c] |
| BORNE SUPÉRIEURE | | | | |
| 1+2+3+4+6b | 0,00 | -0,01 | -117 946 | Option moins coûteuse avec marginalement moins de bénéfices[c] |

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

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

b Se définit comme étant une option moins coûteuse et générant plus de QALY que son comparateur

c Le différentiel de QALY et, donc de bénéfices, est expliqué par le profil d'innocuité différentiel entre les deux associations. Toutefois, puisque le profil d'effets indésirables modélisé provient d'une mise en parallèle naïve des études cliniques de chacune des associations, il ne peut être conclu avec certitude que l'innocuité de l'une de celles-ci soit avantageuse.

d La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats; les mêmes constats sont observés lorsque la perspective sociétale est retenue.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le PVd comparativement au Kd serait une option moins coûteuse et procurant des bénéfices marginalement inférieurs, mais somme toute comparables. Le différentiel de QALY calculé (-0,01) est expliqué par le profil d'innocuité différentiel entre les deux associations, qui serait au désavantage de PVd. Toutefois, il convient de noter qu'en absence d'une étude comparative entre ces deux associations, les profils d'effets indésirables modélisés sont issus de leurs études cliniques respectives. Ainsi, nous ne pouvons pas conclure avec certitude, compte tenu d'un différentiel de QALY si marginal, que l'innocuité de l'une de ces associations soit avantageuse par rapport à l'autre.

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

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

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la pomalidomide en association avec Vd pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur comprenant de la lénalidomide. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des hypothèses découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

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

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Nombre de personnes admissibles au traitement en 2e intention (3 ans) | [redacted], [redacted], [redacted][a] | 208, 218, 229[b] |
| Nombre de personnes admissibles au traitement en 3e intention ou plus (3 ans) | [redacted], [redacted], [redacted][a] | 179, 158, 137[b] |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| Parts de marché des comparateurs en 2e intention (3 ans) | | |
| CyBorD | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 0 % |
| DVd | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 85 % |
| Kd | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 15 % |
| Vd | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 0 % |
| Parts de marché des comparateurs en 3e intention ou plus (3 ans) | | |
| CyBorD | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 0 % |
| DVd | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 0 % |
| Kd | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 85 % |
| Pomdex | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 15 % |
| Vd | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | s. o. |
| Parts de marché de l'association PVd (3 ans) | | |
| 2e intention | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 10 %, 15 %, 20 % |
| 3e intention ou plus | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 10 %, 15 %, 25 % |
| Provenance de ses parts de marché | CyBorD, DVd, Kd, Vd, Pomdex | DVd, Kd, Pomdex |
| **FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS** | | |
| Poids et surface corporelle | 77 kg et 1,87 $m^2$ | 70 kg et 1,73 $m^2$ |
| Coût moyen de traitement par patient | | |
| PVd | [redacted] $ | 135 506 $ |
| DVd | [redacted] $ | 150 976 $ |
| Kd | [redacted] $ | 210 621 $ |
| Pomdex | [redacted] $ | 45 202 $ |
| Vd | [redacted] $ | s. o. |
| CyBorD | [redacted] $ | s. o. |

CyBorD : Cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone; DVd : Daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; Kd : Carfilzomib/dexaméthasone; Pomdex : Pomalidomide/dexaméthasone; Vd : Bortézomib/dexaméthasone; s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est estimé à partir des données internes du programme RevAid de Celgene.

b Ce nombre est notamment estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Afin d'obtenir le nombre de patients admissibles à ce traitement en établissements de santé, une proportion d'assurés RAMQ d'environ 69 % est présumée.

Selon le fabricant, pour le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net d'environ [redacted] $ est anticipé sur le budget de la RAMQ.

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

- Nombre de personnes admissibles : Le fabricant se base sur les données de son programme RevAid pour estimer le nombre de patients admissibles à l'association PVd. En vertu de la circulaire ministérielle 2000-028, l'association PVd sera fournie par les établissements de santé. De fait, l'INESSS estime ce nombre notamment à partir des statistiques de facturation de la RAMQ et du taux de couverture du régime public d'assurance médicaments (RPAM). Cette

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

modification augmente le nombre de patients admissibles au PVd. En outre, en l'absence de progression de la maladie, si le bortézomib devait être cessé en raison d'effets indésirables intolérables, un nombre marginal de patients poursuivraient leur traitement par l'association Pd remboursée par la RAMQ; cette dernière possibilité n'a toutefois pas été considérée dans la présente analyse.

- Parts de marché du PVd pour la deuxième intention : Selon les experts consultés, celles du fabricant sont surestimées. Ils anticipent que le DVd restera le traitement privilégié à cette intention de traitement. Cette modification diminue les économies anticipées.
- Provenance des parts de marché : Selon le fabricant, les parts de marché du PVd proviendraient des régimes CyBorD, DVd, Kd, Vd et Pd. Selon les experts, le CyBorD et le Vd, qui sont des options beaucoup moins coûteuses, sont rarement utilisés à cette intention de traitement puisque des thérapies plus efficaces sont accessibles. Ainsi, les parts de marché de PVd ne proviendraient que des associations DVd, Kd et Pd. Cette modification a un effet considérable sur les estimations de l'impact budgétaire, ce qui transforme les coûts du fabricant en économies.
- Poids et surface corporelle : Par convention, un poids moyen de 70 kg et une surface corporelle de 1,73 $m^2$ sont retenus par l'INESSS. Cette modification diminue le coût moyen de traitement par patient des comparateurs.
- Coût moyen de traitement par patient : Les coûts sont estimés par le fabricant notamment à partir du temps moyen de traitement issu de la MAenR. L'INESSS les évalue plutôt à partir de l'analyse pharmacoéconomique.

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Pomalyst[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comprenant de la lénalidomide (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| Établissements[a] | 3 103 586 $ | 5 919 054 $ | 9 196 203 $ | 18 218 843 $ |
| Nombre de personnes | 39 | 73 | 113 | 175[b] |
| **IMPACT NET** | | | | |
| RAMQ[c] | -109 271 $ | -136 536 $ | -173 941 $ | -419 748 $ |
| Établissements[d] | -1 201 155 $ | -1 120 041 $ | -2 554 010 $ | -4 775 206 $ |
| Total | -1 310 426 $ | -1 156 577 $ | -2 727 952 $ | -5 194 954 $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, économies les plus faibles[e] | | | -3 710 470 $ |
| | Sur 3 ans, économies les plus élevées[f] | | | -6 667 661 $ |

a L'impact brut concerne le coût de la pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone. Lorsque seul le coût d'acquisition de la pomalidomide est considéré, l'impact brut sur 3 ans est de 15 769 100 $.

b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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

d Les estimations incluent les frais de service professionnels, correspondant à [redacted] % du prix de la pomalidomide, facturés aux établissements par les pharmacies de spécialité certifiées RevAid.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché de 25 % du médicament évalué pour la deuxième intention (8 %, 11 % et 15 %) et la 3e intention ou plus (8 %, 11 % et 19 %).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de 25 % du médicament évalué pour la deuxième intention (13 %, 19 % et 25 %) et la 3e intention ou plus (13 %, 19 % et 31 %).

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'impact budgétaire net sur le système de santé se traduirait par des économies d'environ 5,2 M$ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à la pomalidomide, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 175 patients seraient traités au cours de ces années. Il convient de noter que cette analyse considère des frais de service (honoraires), correspondant à [redacted] % du prix de la pomalidomide, qui seraient facturés aux établissements par les pharmacies de spécialité certifiées RevAid.

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

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à la pomalidomide, en association avec Vd, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les patients ayant déjà reçu de la lénalidomide, ainsi qu'une indication reconnue sur les listes des médicaments pour la poursuite du traitement des patients dont la toxicité au bortézomib est intolérable, si certaines conditions sont remplies.

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

**Motifs de la position unanime**

- Un gain de survie sans progression cliniquement significatif a été observé et une proportion très élevée de patients obtient une réponse tumorale objective durable et profonde, par rapport au protocole Vd.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'association PVd sur la survie globale des patients. Les traitements subséquemment administrés pourraient toutefois influencer les résultats.
- L'association PVd est généralement bien tolérée. Pour les rares patients chez lesquels le bortézomib provoque des effets indésirables intolérables, il apparaît raisonnable de permettre la poursuite du traitement sans bortézomib.
- Plusieurs traitements sont disponibles à ce stade de la maladie. L'association PVd ne comble pas un besoin de santé, mais il s'agit d'une option de traitement supplémentaire.
- L'association PVd est une stratégie plus coûteuse et qui présente légèrement moins de bénéfices que le DVd, ce qui en fait une stratégie jugée non efficiente. Quant à la comparaison avec le Kd, il ressort principalement de l'analyse que PVd a un coût moindre. Bien que ce dernier résultat puisse être favorable à l'association PVd, une recommandation conditionnelle à une atténuation du fardeau économique est de mise, étant donné que le Kd n'avait pas été jugé efficient (INESSS 2017).
- L'ajout de cette indication reconnue engendrerait, au cours des trois premières années, des économies d'environ 5,2 M$ pour le système de santé québécois.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de la pomalidomide en association avec Vd pour le traitement du myélome multiple constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par des indications reconnues et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau

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

économique.

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Il convient de noter que les associations DVd et Kd n'avaient pas été jugées efficientes. Ces dernières ont fait l'objet d'ententes d'inscription pour le traitement du myélome multiple. L'INESSS n'a pas été en mesure de tenir compte de l'issue de ces négociations confidentielles dans sa recommandation; autrement, l'impact budgétaire et l'efficience du PVd auraient été influencés défavorablement.
- L'INESSS évaluera prochainement le daratumumab en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués non admissibles à une autogreffe de cellules souches. Advenant une recommandation favorable à l'ajout de cette indication au daratumumab, la séquence actuelle de traitement en serait affectée ainsi que la taille du marché de l'association PVd.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**. pan-Canadian Oncology Drug Review: Final Economic Report - Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma2017. Disponible à: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_egr.pdf
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et coll.** Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(10):1327-37.
- **Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et coll.** Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016;17(1):27-38.
- **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et coll.** International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20(9):1467-73.
- **European Medicines Agency (EMA)**. CHMP extension of indication variation assessment report for pomalidomide (Imnovid). EMEA/H/C/002682/II/0031/G. 28 mars 2018. Disponible à: http://www.ema.europa.eu.
- **Kropff M, Vogel M, Bisping G, et coll.** Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. Ann Hematol 2017;96(11):1857-66.
- **Manapuram S, Hashmi H.** Treatment of multiple myeloma in elderly patients: a review of literature and practice guidelines. Cureus 2018;10(12):e3669.
- **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et coll.** Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv52-61.
- **Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et coll.** Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754-66.
- **Pulte D, Jansen L, Castro FA, et coll.** Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. Br J Haematol 2015;171(2):189-96.
- **Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et coll.** Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(6):781-94.
- **Richardson PG, Zweegman S, O'Donnell EK, et coll.** Ixazomib for the treatment of multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother 2018;19(17):1949-68.
- **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2017. CA:Cancer J Clin 2017;67(1):7-30.



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

- **Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et coll.** Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018;103(12):2079-87.
- **Weisel K, Dimopoulos MA, Moreau P, et coll.** Health quality of life among patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone: results from the phase 3 OPTIMISMM study. [# 1960]. Affiche présentée au 60e congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH), 2018; 1 au 4 décembre, San Diego, USA.

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

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

## PRALUENT[MC] – Prévention secondaire des événements cardiovasculaires
## Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Praluent
**Dénomination commune :** Alirocumab
**Fabricant :** SanofiAven
**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (seringue et stylo)
**Teneurs :** 75 mg/ml (1 ml) et 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 à la ministre d'inscrire Praluent[MC] sur les listes des médicaments, pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires, si les conditions suivantes sont respectées.

**Conditions**

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

**Indication reconnue pour le paiement**

♦ pour la prévention des événements cardiovasculaires, chez les patients :

- ayant subi un syndrome coronarien aigu au cours des 18 derniers mois;
  et
- ayant des taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) ≥ 1,8 mmol/l;
  et
- dont le contrôle de la cholestérolémie n'est pas adéquat :
  - malgré 3 mois d'utilisation concomitante d'une statine à dose optimale et d'ézétimibe;
    ou
  - malgré 3 mois d'utilisation d'une statine à dose optimale ou d'ézétimibe en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse à l'un ou l'autre de ces médicaments;
    ou
  - parce que ni une statine ni l'ézétimibe ne peuvent être utilisés en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse.

  L'essai de deux statines est exigé pour conclure à une intolérance aux statines.

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 4 mois.
Avec les demandes de poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique définie par :

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

- une diminution d'au moins 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur précédant le début du traitement à l'alirocumab;
  ou
- l'atteinte de la cible des taux de C-LDL.

Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alirocumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 (IgG1) humain, qui a une forte affinité de liaison pour la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Cette protéine dégrade les récepteurs de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), ce qui augmente la concentration sanguine de C-LDL. En se liant à la PCSK9, l'alirocumab empêche la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée.

L'alirocumab est notamment indiqué « en association avec une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres traitements hypolipémiants, pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire ischémique et d'angine instable nécessitant l'hospitalisation chez des adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ». Le fabricant demande le remboursement de l'alirocumab spécifiquement pour les patients ayant subi un syndrome coronarien aigu (SCA) et ayant besoin d'abaisser davantage leur taux de C-LDL. Il s'agit de la troisième évaluation de Praluent[MC] par l'INESSS pour la prévention des événements cardiovasculaires.

### BREF HISTORIQUE

| | |
|---|---|
| Février 2017 | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique |
| Octobre 2017 | Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique |

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

**Évaluations antérieures**

Dans les précédentes évaluations, la valeur thérapeutique de l'alirocumab n'a pas été reconnue pour le traitement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Cette recommandation était principalement basée sur l'évaluation de l'étude ODYSSEY LONG TERM, un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, qui comparait l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à celles du placebo (Robinson 2015). L'INESSS a reconnu l'efficacité de l'alirocumab à réduire les concentrations sériques de C-LDL, un paramètre biochimique pertinent. Cependant, la relation entre la réduction du C-LDL et la réduction des événements cardiovasculaires n'était pas établie avec l'alirocumab. L'efficacité de ce traitement sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'était pas encore démontrée, car l'analyse de ODYSSEY LONG TERM portant sur ce paramètre avait été effectuée *post-hoc*.

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

En somme, l'INESSS a jugé qu'une étude clinique dont l'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'alirocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires était indispensable.

**Évaluation actuelle**

Parmi les publications analysées, l'étude ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018, Szarek 2019) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ODYSSEY OUTCOMES est un essai de phase III à répartition aléatoire, multicentrique et à double insu qui a pour but de déterminer si l'alirocumab diminue la survenue d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo. Elle a été réalisée sur 18 924 sujets ayant eu un SCA au cours des 12 mois avant la répartition aléatoire. Ceux-ci devaient avoir notamment des concentrations sanguines de C-LDL ≥ 1,8 mmol/l et devaient recevoir de hautes doses de statines ou, du moins, la dose maximale tolérée. Une stratification a été effectuée selon la région géographique. Les patients ont été répartis pour recevoir l'alirocumab à une dose de 75 mg ou le placebo, par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Des ajustements de doses de l'alirocumab pouvaient être effectués, à l'insu du patient et des investigateurs, selon un algorithme précis. Les cibles de C-LDL étaient de 0,6 mmol/l à 1,3 mmol/l. Une substitution de l'alirocumab par le placebo était possible si les concentrations de C-LDL atteignaient moins de 0,39 mmol/l.

Le paramètre d'évaluation principal est un critère composite d'événements coronariens majeurs (*major coronary events* ou MACE) formé des éléments suivants : un décès à la suite d'une maladie coronarienne, un infarctus du myocarde (IM) non fatal, un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal ou fatal et une angine instable requérant une hospitalisation. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres secondaires clés ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus en intention de traiter, après un suivi médian de 2,8 ans, sont présentés dans le tableau suivant.

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018)**

| Paramètre d'évaluation[a] | Alirocumab | Placebo | RRI (IC95 %); valeur p |
|---|---|---|---|
| Paramètre principal composite[b] | 9,5 % | 11,1 % | 0,85 (0,78 à 0,93); p < 0,001[c] |
| Tout événement coronarien | 12,7 % | 14,3 % | 0,88 (0,81 à 0,95); p = 0,001 |
| Événement coronarien majeur | 8,4 % | 9,5 % | 0,88 (0,80 à 0,96); p = 0,006 |
| Tout événement cardiovasculaire | 13,7 % | 15,6 % | 0,87 (0,81 à 0,94); p < 0,001 |
| Paramètre secondaire composite[d] | 10,3 % | 11,9 % | 0,86 (0,79 à 0,93); p < 0,001 |
| Décès à la suite d'une maladie coronarienne | 2,2 % | 2,3 % | 0,92 (0,76 à 1,11); p = 0,38[e] |
| Décès de cause cardiovasculaire | 2,5 % | 2,9 % | 0,88 (0,74 à 1,05)[f] |
| Décès de toutes causes | 3,5 % | 4,1 % | 0,85 (0,73 à 0,98)[f] |

AVC : Accident vasculaire cérébral; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IM : Infarctus du myocarde; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Exprimé en pourcentage de patients.

b Comprend le décès à la suite d'une maladie coronarienne, l'IM non fatal, l'AVC non fatal ou fatal et l'angine instable requérant une hospitalisation.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0498 (test bilatéral).

d Comprend le décès de toutes causes, l'IM non fatal et l'AVC ischémique non fatal.

e Le résultat obtenu est non statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.

f Le résultat obtenu est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.

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

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

- L'étude ODYSSEY OUTCOMES est un essai d'un niveau de preuve élevé. Elle est aussi jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, les patients sont généralement bien répartis entre les groupes, peu de sujets ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'une étude cardiovasculaire.

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

- Le placebo est un comparateur jugé adéquat au moment de la réalisation de l'étude. Toutefois, dans le contexte québécois actuel, l'ézétimibe, en ajout aux statines, aurait été un comparateur plus pertinent.
- En ce qui a trait à l'algorithme utilisé dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, l'arrêt du traitement à l'atteinte d'une cible déterminée ne reflète pas la pratique actuelle.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 59 ans et sont majoritairement des hommes (75 %). La plupart des sujets sont atteints d'hypertension. Le temps médian entre le SCA, constitué principalement d'un IM (83 %) ou une angine instable (16,8 %), et la répartition aléatoire est de 2,6 mois. Il est à noter qu'environ 3 % des patients étaient sous ézétimibe au moment de la répartition aléatoire, ce qui reflète peu la pratique. En effet, au Québec, en raison des résultats de l'étude IMPROVE-IT (Cannon 2015) qui ont démontré que l'ajout de l'ézétimibe à une statine réduisait le risque d'événements cardiovasculaires, l'ézétimibe est utilisé lorsque les statines ne permettent pas d'atteindre les cibles. D'ailleurs, les lignes directrices cardiovasculaires canadiennes de 2016 (Anderson 2016) recommandent l'ézétimibe comme traitement de deuxième intention pour réduire les C-LDL chez les patients dont les cibles n'ont pas été atteintes avec une statine à une dose maximale tolérée.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de cette étude démontrent que l'alirocumab diminue de 15 % le risque d'événements coronariens majeurs, comparativement au placebo, chez les patients avec une maladie cardiovasculaire et une hypercholestérolémie. Cette diminution est statistiquement et cliniquement significative. Le nombre de sujets à traiter (*number needed to treat*, NNT) à l'alirocumab durant 4 ans pour prévenir un événement coronarien majeur est de 49. Une analyse prédéfinie de sous-groupes semble montrer, en faveur de l'alirocumab, une ampleur globalement homogène de l'effet du traitement sur la survenue d'événements coronariens majeurs. Il est à noter que l'alirocumab semble apporter au sous-groupe de patients ayant des concentrations de C-LDL ≥ 2,6 mmol/l au début de l'étude un bénéfice plus important qu'à ceux ayant des concentrations de C-LDL < 2,6 mmol/l. Un test d'interaction global planifié suggère toutefois un effet de traitement homogène entre ces sous-groupes (valeur p au-dessus du seuil de signification établi à 0,05). De plus, bien que planifiée, cette analyse est exploratoire et la stratification n'a pas été effectuée selon les concentrations de C-LDL. L'alirocumab diminue aussi le risque d'événements coronariens ou cardiovasculaires, d'événements coronariens majeurs, ainsi que les événements du paramètre secondaire composite (le décès de toutes causes, l'IM non fatal et l'AVC ischémique non fatal). Puisque le décès à la suite d'une maladie coronarienne est non statistiquement

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

significatif comparativement au placebo, les résultats concernant le décès de cause cardiovasculaire et celui de toutes causes sont exploratoires en raison de la séquence hiérarchisée.

Une analyse ayant pour but d'évaluer les concentrations de C-LDL tout au long de l'étude a aussi été réalisée. Les concentrations moyennes de base sont de 2,38 mmol/l, avec environ 30 % des patients présentant des concentrations de C-LDL à 2,6 mmol/l ou plus. Dans le groupe alirocumab, à 4, 12 et 48 mois après la répartition aléatoire, les concentrations moyennes de C-LDL étaient de 1 mmol/l, 1,2 mmol/l et 1,7 mmol/l, respectivement. Dans le groupe placebo, ces niveaux étaient de 2,4 mmol/l, 2,5 mmol/l et 2,7 mmol/l, respectivement. Il est à noter qu'on observe une augmentation des concentrations de C-LDL dans le temps, et ce, même en excluant les patients ayant eu une substitution de l'alirocumab par le placebo (7,7 %). Elles demeurent toutefois en deçà de 1,8 mmol/l.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables rapportés dans cette étude sont similaires à ceux des essais précédents. L'effet indésirable le plus fréquent avec l'alirocumab comparativement au placebo est la réaction au site d'injection (3,8 % contre 2,1 %). Les abandons en raison des effets indésirables sont de 3,6 % dans le groupe recevant l'alirocumab et de 3,4 % avec le placebo.

Une analyse prédéfinie des données de l'étude ODYSSEY OUTCOMES a été réalisée (Szarek). Elle a pour but de déterminer dans quelle mesure l'alirocumab réduit le risque d'événements non fatals subséquents ou de décès de toutes causes. Un événement non fatal est défini comme un IM non fatal, un AVC ischémique non fatal, une angine instable requérant une hospitalisation, un AVC hémorragique, une insuffisance cardiaque requérant une hospitalisation ou une revascularisation coronarienne. Les événements non fatals les plus fréquents sont l'IM et la revascularisation. Il est à noter que ce dernier ne faisait pas partie du paramètre d'évaluation principal (composite). Parmi les 2 622 patients ayant subi un premier événement cardiovasculaire non fatal, 82 % des patients sous l'alirocumab et 85 % des patients sous placebo recevaient toujours le traitement assigné au moment de l'événement. Tous les patients, sauf quatre sous alirocumab et trois sous placebo, ont poursuivi le traitement après le premier événement. De ces patients, 48 % ont eu au moins un événement cardiovasculaire additionnel. Les résultats de cette analyse suggèrent que les patients ayant eu un premier événement cardiovasculaire non fatal ont un risque de décès subséquent de 5,7 % dans le groupe alirocumab et de 5 % dans le groupe placebo. Après un second événement cardiovasculaire non fatal, le décès survient comme troisième événement chez 6,2 % et 6,6 % dans les groupes alirocumab et placebo, respectivement. Ces données purement descriptives suggèrent que chaque événement cardiovasculaire non fatal est associé à un risque augmenté de décès subséquent. Au total, il y a eu 385 événements non fatals ou décès de moins avec l'alirocumab qu'avec le placebo, dont 190 premiers événements de moins. Bien que ces résultats soient très importants cliniquement, ils proviennent d'une analyse exploratoire.

**Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés ci-après proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les cliniciens, les nouvelles données obtenues avec l'étude ODYSSEY OUTCOMES sont suffisantes pour démontrer que l'alirocumab diminue le risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant eu un SCA dans les 12 derniers mois. Ils mentionnent aussi que l'alirocumab est un

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

ajout important dans l'arsenal thérapeutique pour traiter l'hypercholestérolémie en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires.

Les cliniciens notent que chez les patients ayant des concentrations de C-LDL ≥ 2,6 mmol/l, les résultats de sous-groupes obtenus, qui démontrent un bénéfice plus important que chez les sujets ayant des concentrations inférieures, sont difficilement explicables puisque cela n'est pas observé avec l'évolocumab dans l'étude FOURIER (Sabatine 2017).

Certains cliniciens mentionnent que l'alirocumab diminue davantage les concentrations de C-LDL que l'ézétimibe (Cannon 2015, El Shahawy 2017). Il est à noter que l'ézétimibe, en association avec une statine, permet notamment à environ 40 % des patients d'atteindre un taux de C-LDL inférieur à 1,8 mmol/l, ce qui est non négligeable. Cette étude n'a toutefois pas évalué l'impact de ces résultats sur la survenue d'événements cardiovasculaires.

**Perspective du patient**
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'une association.

**Besoin de santé**
Pour les patients ayant subi un SCA, le traitement initial de l'hypercholestérolémie est la diète ainsi qu'une statine. Si les cibles de C-LDL ne sont toujours pas atteintes, l'introduction de l'ézétimibe peut alors amener une réduction supplémentaire d'environ 20 % des C-LDL (Cannon). Par contre, pour certains patients, cet ajout est insuffisant. Les autres traitements disponibles, tels que les séquestrants de l'acide biliaire et les fibrates, sont peu ou pas efficaces.

Par conséquent, l'accès à de nouvelles avenues thérapeutiques aux mécanismes d'action complémentaires peut s'avérer utile chez ces patients. Les données actuelles permettent de conclure que l'alirocumab comblerait un besoin de santé chez les personnes ayant subi un SCA.

**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'alirocumab est démontrée pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie.

**Motifs de la position unanime**
- L'alirocumab réduit la concentration sérique de C-LDL, un paramètre biochimique pertinent.
- Les nouvelles données permettent de conclure que l'alirocumab diminue le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant subi un SCA au cours des 12 derniers mois et ayant des C-LDL ≥ 1,8 mmol/l, en comparaison du placebo.
- L'alirocumab ne réduit toutefois pas le risque de survenue d'un décès à la suite d'une maladie coronarienne, d'un décès de cause cardiovasculaire ou d'un décès de toutes causes.
- L'alirocumab représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin

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

de santé important chez les patients dont l'utilisation d'une statine à dose optimale n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie pour la prévention secondaire d'événements cardiovasculaires.

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

Le prix de vente garanti de l'alirocumab est maintenant de 256,21 $ par stylo injecteur prérempli ou seringue préremplie, tant pour la dose de 75 mg que pour celle de 150 mg. Le coût de chaque période de 28 jours de traitement, à raison d'une administration par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, est de 512 $. Ce coût s'ajoute à celui du régime pharmacologique hypolipémiant, lequel peut être constitué d'une statine (3 à 43 $), de l'ézétimibe (5 $), ou des deux.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'estimer le ratio différentiel de l'alirocumab comme traitement d'appoint à une statine à la dose maximale tolérée, comparativement à une statine seule, chez les adultes ayant eu un SCA au cours des 12 derniers mois et présentant des niveaux de C-LDL élevés. Cette analyse :

- s'appuie sur un modèle de Markov constitué de 12 états de santé, notamment la première année post-SCA, la deuxième année et les subséquentes (SCA stable). À tout moment, il est possible de transiter vers une revascularisation élective, un AVC ischémique non fatal, un SCA non fatal ou de décéder;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie sur de nombreuses sources pour documenter les intrants cliniques : base de données UK THIN pour les probabilités de survenue d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals, programmes de soutien aux patients ou registres pour documenter les caractéristiques et le risque cardiovasculaire de base des patients, ainsi que l'étude ODYSSEY OUTCOMES pour l'effet des traitements sur le risque cardiovasculaire;
- inclut des valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé, principalement dérivées de la combinaison des essais du programme ODYSSEY, où les données ont été obtenues avec le questionnaire *EuroQol 5-Dimensions* (EQ-5D). En présence d'un événement cardiovasculaire, un décrément d'utilité spécifique à ce type d'événement est appliqué, lequel provient de la documentation scientifique ou de l'avis d'experts;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de la prise en charge des événements cardiovasculaires (visites à l'urgence, hospitalisations, visites de suivi, soins à domicile et à long terme). En analyse de sensibilité, selon une perspective sociétale, les coûts indirects en pertes de productivité s'ajoutent.

Le ratio coût-utilité incrémental de base du fabricant est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsque l'alirocumab en ajout à une statine est comparé à une statine seule. Ce résultat est obtenu à partir d'une cohorte dont les caractéristiques de base (niveaux de C-LDL, âge, sexe et présence de diabète) s'apparentent à celles de la population dans un contexte de vie réelle et pour laquelle les probabilités de survenue d'événements cardiovasculaires proviennent de la base de données UK THIN. À la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis une analyse dans laquelle les caractéristiques de base des patients et les probabilités de survenue d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals proviennent plutôt de l'essai ODYSSEY OUTCOMES. Le résultat de cette dernière, selon la perspective sociétale, s'établit à [redacted] $/QALY gagné.

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

Selon l'INESSS, la comparaison la plus robuste et la plus adéquate est celle qui porte sur les données de l'essai ODYSSEY OUTCOMES. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter les résultats et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Mortalité de toute cause : Dans le scénario du fabricant, la probabilité de décès modélisée est celle de la mortalité de toutes causes, qui regroupe les causes cardiovasculaires et non cardiovasculaires. Une diminution du risque est retenue pour l'alirocumab; celle-ci reflète le bénéfice observé dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES. Par contre, selon l'INESSS, cet avantage accordé à l'alirocumab ne peut être retenu, en raison de la nature exploratoire de ce résultat clinique. Il convient de noter que, malgré cet ajustement, un gain non actualisé de 0,18 année de vie gagnée demeure en raison de la structure du modèle; celui-ci découlerait des événements cardiovasculaires évités avec l'alirocumab. Bien que l'INESSS juge plausible que le risque de mortalité cardiovasculaire augmente à long terme chez un patient qui cumule les événements non fatals, son ampleur est toutefois hautement incertaine. Il en est de même pour le gain de survie qui se dégage avec l'alirocumab, ce qui constitue une limite au modèle.
- Valeurs d'utilité : Les valeurs retenues par le fabricant pour les différents états de santé proviennent du regroupement d'essais du programme ODYSSEY, lequel inclut des hyperlipidémies d'étiologies diverses. Puisqu'en fonction du type d'atteinte il y a une variation, notamment en ce qui concerne l'évolution et la gravité de la condition ainsi que l'âge des patients, une hétérogénéité quant aux mesures de préférence est suspectée. Par conséquent, les valeurs ont été modifiées par l'INESSS et seules celles tirées de l'essai ODYSSEY OUTCOMES ont été utilisées. De plus, les valeurs d'utilité spécifiques à l'IM non fatal ont été modulées en analyse de sensibilité, afin de correspondre à celles retenues lors d'évaluations précédentes de l'INESSS.
- Événements cardiovasculaires : L'effet de l'alirocumab sur la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, tels l'angine instable et l'IM, est inclus dans le modèle de manière biphasique. Une probabilité spécifique est considérée dans la première année suivant la survenue de l'événement, alors qu'une seconde probabilité est appliquée chaque année subséquente. Cette modélisation est notamment justifiée par le fait que l'effet de l'alirocumab sur la réduction du risque cardiovasculaire survient après un certain délai. Bien que l'INESSS soit en accord avec cette approche, il a apporté des modifications concernant des probabilités pour lesquelles il y avait absence de différence statistiquement significative; celles-ci ont principalement lieu au cours de la première année.

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

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'alirocumab comme traitement d'appoint à une statine, comparativement à une statine, chez les patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie**

| **Perspective sociétale** | **ΔAVG** | **ΔQALY** | **ΔCoût** ($) | **RCUI** ($/QALY gagné) |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT** | | | | |
| SCÉNARIO DU FABRICANT[a] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **INESSS** | | | | |
| PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b] | | | | |
| 1. Mortalité de toute cause | 0,13 | 0,24 | 67 345 | 277 633 |
| 2. Valeurs d'utilité (ODYSSEY OUTCOMES) | 0,89 | 0,87 | 71 339 | 81 572 |
| 3. Valeurs d'utilité (Infarctus du myocarde) | 0,89 | 0,91 | 71 339 | 78 314 |
| 4. Horizon temporel (20 ans) | 0,51 | 0,55 | 65 410 | 119 615 |
| 5. Événements cardiovasculaires | 0,87 | 0,82 | 72 566 | 88 064 |
| SCÉNARIO DE BASE | | | | |
| 1+2+5 | 0,10 | 0,19 | 68 511 | 370 118[c] |
| BORNE INFÉRIEURE | | | | |
| 1+3+5 | 0,10 | 0,24 | 68 511 | 290 138 |
| BORNE SUPÉRIEURE | | | | |
| 1+2+4+5 | 0,04 | 0,12 | 64 276 | 528 843 |
| ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES[d] | nd | | | |

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CV : Cardiovasculaire; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; nd : Non disponible; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SCA : Syndrome coronarien aigu.

a Le scénario présenté est celui qui porte sur les données de l'essai ODYSSEY OUTCOMES.

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

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du MSSS, est de 375 786 $/QALY gagné.

d En raison de la nature des modifications effectuées dans le modèle pharmacoéconomique, ces résultats ne sont pas disponibles.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental de l'alirocumab en ajout à une statine, par rapport à une statine seule, est de 370 118 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 290 138 à 528 843 $/QALY gagné.

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

L'inobservance du traitement aux statines est un problème important dans la gestion de la dyslipidémie. En effet, une grande proportion de patients ne prennent pas leur statine en raison d'intolérance, mais aussi d'une perception d'un manque d'efficacité (Banach 2016). Les lignes directrices canadiennes recommandent l'utilisation de statines en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires; si les cibles de C-LDL ne sont pas atteintes, l'ézétimibe constitue un traitement de deuxième intention (Anderson). À la lumière de ces informations, en raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients ayant fait l'essai d'une statine à la suite d'un SCA survenu dans les 18 derniers mois (30 883 selon les statistiques de facturation de la RAMQ), l'INESSS juge qu'il serait raisonnable de recommander l'essai d'une statine en association avec l'ézétimibe pendant au moins trois mois, afin d'optimiser le traitement hypolipidémiant avant l'utilisation de l'alirocumab. D'ailleurs,

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

les nouvelles lignes directrices américaines sur la gestion du cholestérol (Grundy 2018) recommandent cette pratique basée sur un plus grand recul concernant l'innocuité avec l'ézétimibe ainsi que sur une étude qui simulait une telle stratégie chez une population à haut risque cardiovasculaire (Cannon 2017).

Bien que l'étude ODYSSEY OUTCOMES n'inclue que des patients ayant eu un SCA au cours des 12 derniers mois, l'INESSS est d'avis qu'une prolongation de ce délai jusqu'à 18 mois, entre cet événement cardiovasculaire et l'introduction de l'alirocumab dans la thérapie hypolipémiante, est acceptable afin de tenir compte de la réalité du système de santé québécois.

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant. Celle-ci vise l'inscription de l'alirocumab pour le traitement des patients ayant subi un SCA dans les 12 derniers mois et ayant besoin d'abaisser davantage leurs niveaux de C-LDL malgré l'usage de statines à dose maximale tolérée, avec ou sans un autre agent hypolipémiant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire (modification apportée le 11 novembre 2019)**

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Nombre de patients subissant un SCA par année (3 ans)[a] | 24 571, 25 018, 25 474 | 51 639, 21 670, 21 821 |
| Pourcentage de couverture RAMQ | [redacted] % | 68 % |
| Proportion des patients ayant subi un SCA et ayant reçu un traitement par statine[b] | [redacted] % | 89 % |
| Proportion des patients recevant une haute dose de statine | [redacted] % | s. o. |
| Proportion des patients avec des taux de C-LDL ≥ 1,8 mmol/l (si statine seulement) | [redacted] % | 70 % |
| Proportion des patients ayant reçu à la fois une statine et l'ézétimibe | s. o. | Sans inscription de l'alirocumab : 15 %<br>Avec inscription de l'alirocumab : 70 % |
| Proportion des patients qui maintiennent le traitement combiné statine/ézétimibe[c] | s. o. | 68 % |
| Proportion des patients avec des taux de C-LDL ≥ 1,8 mmol/l (si statine/ézétimibe) | s. o. | 49 % |
| Nombre cumulatif de patients admissibles à l'alirocumab (3 ans) | [redacted], [redacted], [redacted] | 14 074, 19 748 et 25 468 |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| Parts de marché de l'alirocumab (3 ans) | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 20,4 %, 22,2 %, 24,1 % |
| Provenance des parts de marché | En ajout aux statines | En ajout à une statine et à l'ézétimibe |
| **COÛT ANNUEL DE TRAITEMENT** | | |
| Alirocumab[d] | An 1 : [redacted] $<br>An 2 : [redacted] $<br>An 3 : [redacted] $ | 6 754 $ |
| Ézétimibe | s. o. | ~~210~~ 173 $ |

C-LDL : Cholestérol à lipoprotéine de faible densité; RPAM : Régime public d'assurance médicaments; SCA : Syndrome coronarien aigu; s. o. : Sans objet.

a Les estimations du fabricant ne concernent que [redacted] et tiennent compte d'une incidence annuelle des infarctus du myocarde de [redacted] %. Pour l'INESSS, la première année inclut les patients ayant subi un SCA dans les 18 derniers mois. Les années 2 et 3 tiennent seulement compte des patients ayant subi un premier SCA au cours de ces années.

b Pour le fabricant, il s'agit de la proportion de patients qui sont actuellement traités par une statine, alors que pour l'INESSS, il s'agit de la proportion de patients qui ont fait l'essai d'une statine au cours de leur vie.

c L'INESSS considère que ces patients feront un essai moyen de trois mois d'ézétimibe avant de possiblement le cesser.

d Le fabricant considère qu'un patient reçoit en moyenne [redacted], [redacted] et [redacted] jours de traitement par année aux années 1, 2 et 3, respectivement; ces durées tiennent notamment compte d'une observance thérapeutique de [redacted] %. Il considère un coût des services professionnels du pharmacien de 8,37 $ par mois. L'INESSS considère que le patient est traité durant 339 jours en moyenne (93 % d'adhésion, ODYSSEY OUTCOMES) et un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 9,00 $ par mois.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, les données utilisées s'appuient sur plusieurs hypothèses de nature épidémiologique ainsi que sur des données non publiées et difficilement vérifiables. L'INESSS a effectué sa propre analyse d'impact

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

budgétaire en s'appuyant sur les données de facturation de la RAMQ et médico-administratives (MED-ECHO) à sa disposition. Ces statistiques ont été utilisées pour estimer le nombre de patients ayant eu un SCA dans les 18 derniers mois, ainsi que leur consommation de statine et d'ézétimibe. Un ensemble d'hypothèses et d'éléments ont de plus été modifiés par rapport au scénario du fabricant. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients par année subissant un premier SCA : Le fabricant a obtenu le nombre de cas incident d'IM au Québec à partir du Système canadien de surveillance des maladies chroniques, nombre majoré de [redacted] % pour tenir compte des cas d'angine instable. Selon l'INESSS, ces données représentent uniquement les patients subissant un premier événement coronarien. Or, au cours de la première année suivant l'inscription de l'alirocumab, les patients présentant une récurrence d'un événement coronarien pourraient également être admissibles à l'alirocumab. Pour les années subséquentes, il est acceptable de ne retenir que les cas incidents. L'INESSS a donc extrait le nombre de SCA par année au Québec en se basant sur les données d'hospitalisation provenant de MED-ECHO. Ces données incluent les cas d'angine instable et elles ont été ventilées pour distinguer les récurrences des premiers SCA. Il considère également une rétrospective de 18 mois à la première année. Ces modifications ont un effet marqué à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Nombre cumulatif de patients admissibles à l'alirocumab : Le fabricant positionne l'alirocumab comme un traitement pouvant être ajouté à une statine à la dose maximale tolérée lorsque le taux de C-LDL est égal ou supérieur à 1,8 mmol/l. Il s'appuie sur une analyse de la base de données américaine pour estimer la proportion des patients ayant subi un SCA et qui consomment une statine, utilisent une statine à haute dose et ont des taux de C-LDL non contrôlés. Pour sa part, l'INESSS recommande le positionnement de l'alirocumab chez les patients ayant fait au moins un essai de la combinaison statine/ézétimibe.
  - Les données de facturation de la RAMQ suggèrent que seulement 15 % des patients ayant subi un SCA et ayant fait l'essai d'une statine font également l'essai de l'ézétimibe. Or, selon les données de l'essai IMPROVE-IT, environ 70 % des patients ayant subi un SCA et traités par statine auront tout de même des niveaux de C-LDL égaux ou supérieurs à 1,8 mmol/l. L'INESSS considère que, suivant l'inscription de l'alirocumab selon les critères de remboursement recommandés, l'essai de l'ézétimibe augmentera de façon à rejoindre cette dernière proportion.
  - Il considère toutefois que les patients ne poursuivront pas tous ce traitement d'association, notamment pour des raisons d'intolérance, mais qu'ils demeureront admissibles à l'alirocumab. Il considère également que les patients n'atteignant pas les hautes doses de statine le font généralement pour des raisons d'intolérance, et donc demeurent admissibles à l'alirocumab.
  - Parmi les patients qui maintiennent l'usage de la combinaison statine/ézétimibe, l'INESSS considère que 49 % auront des niveaux de C-LDL égaux ou supérieurs 1,8 mmol/l, en s'appuyant toujours sur les résultats de l'essai IMPROVE-IT. En ce qui concerne les patients qui ne maintiennent pas la combinaison (alors qu'ils l'avaient commencée en raison de leur taux de C-LDL non contrôlé), 100 % auraient toujours des taux de C-LDL égaux ou supérieurs à 1,8 mmol/l suivant l'arrêt.
- En dépit de l'indication reconnue par l'INESSS, qui positionne l'alirocumab après l'essai de l'ézétimibe en plus de celui d'une statine, les hypothèses basées sur les données d'hospitalisation et sur l'essai IMPROVE-IT permettent de conclure à un plus grand bassin de patients admissibles

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

que celui estimé par le fabricant. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

**Impacts budgétaires de l'inscription de Praluent[MC] sur les listes pour le traitement des patients ayant subi un syndrome coronarien aigu et présentant une hypercholestérolémie (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| RAMQ[a] | 17 978 576 $ | 25 865 086 $ | 34 497 906 $ | 78 341 568 $ |
| Nombre de personnes | 2 871 | 4 131 | 5 509 | 5 509[b] |
| **IMPACT NET[c]** | | | | |
| RAMQ | 21 614 678 $ | 30 468 278 $ | 40 461 920 $ | 92 544 876 $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d] | | | 15 284 983 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e] | | | 177 043 079 $ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles concernent seulement les ventes de l'alirocumab. L'augmentation de l'utilisation de l'ézétimibe serait quant à elle associée à un impact brut d'environ 3,9 M$; l'impact brut total serait ainsi de 82,2 M$ sur 3 ans.

b Le nombre total de personnes traitées est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien, la marge bénéficiaire du grossiste, ainsi que le coût de traitement à l'alirocumab et à l'ézétimibe.

d Les estimations tiennent compte d'une utilisation de l'ézétimibe qui n'augmenterait pas suivant l'inscription de l'alirocumab (15 % au lieu de 70 %), ce qui diminue de manière importante le nombre de patients traités dans les trois prochaines années (629, 905, 1 207).

e Les estimations tiennent compte de parts de marché doublées pour l'alirocumab, ce qui augmente le nombre de patients traités dans les trois prochaines années (5 742, 8 261, 11 019).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 92,5 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'alirocumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 5 509 patients seraient traités au cours de ces années. Ces coûts ne sont pas exclusivement attribuables à l'alirocumab; on compte une dépense incrémentale de 8 046 673 $ associée à 32 439 patients de plus qui feront l'essai de l'ézétimibe en ajout à une statine. Notons que le remboursement de l'alirocumab a été autorisé par la RAMQ dans le cadre de sa mesure du patient d'exception pour [redacted] patients depuis juillet 2018. Cette considération ramène l'estimation de l'impact budgétaire net à 85 M$, en supposant que le nombre d'autorisations par année n'augmenterait pas.

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

L'inscription de l'alirocumab représente pour le système de santé québécois un coût d'opportunité annuel moyen estimé à environ 30,8 M$ par année, pour le traitement de ~~1 836~~ 4 170 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription de l'alirocumab.

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

**Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'alirocumab pour le traitement des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 30 848 292 $ (modifications apportées le 11 novembre 2019)**

| Comparaison | | |
|---|---|---|
| **Coûts en médicaments** | | |
| Traitement des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie | ~~16 801~~<br>7 398 $ en coût additionnel moyen par patient | ~~1 836~~<br>4 170 personnes |
| **Coûts en soins de santé** | | |
| Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile | 72 $/heure | 428 448 heures |
| Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée | 68 841 $/place | 448 places |
| Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs) | 75 000 $/lit | 441 lits |
| Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures) | 239 $/jour | 129 072 jours |

SCA : Syndrome coronarien aigu.

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

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Praluent[MC] sur les listes des médicaments, pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie, si certaines conditions sont respectées.

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

**Motifs de la position unanime**

- Les nouvelles données permettent de conclure que l'alirocumab diminue le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant subi un SCA au cours des 12 derniers mois et ayant des C-LDL ≥ 1,8 mmol/l, en comparaison du placebo.
- L'alirocumab ne réduit toutefois pas le risque de survenue d'un décès à la suite d'une maladie coronarienne, d'un décès de cause cardiovasculaire ou d'un décès de toutes causes.
- L'alirocumab représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé important en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires.
- Le ratio coût-utilité incrémental de l'alirocumab en ajout à une statine, par rapport à une statine seule, est de 370 118 $/QALY, ce qui en fait une stratégie inefficiente.
- À la lumière des lignes directrices canadiennes et américaines ainsi qu'en raison de l'anticipation des coûts importants engendrés par l'alirocumab, lesquels découlent du coût de traitement différentiel élevé et du nombre important de personnes, il est raisonnable de positionner son utilisation à la suite de l'essai d'une statine à dose optimale, en association avec l'ézétimibe, durant au moins trois mois, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

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

- Bien que l'étude ODYSSEY OUTCOMES n'inclue que des patients ayant eu un SCA au cours des 12 derniers mois, une prolongation jusqu'à 18 mois du délai entre le SCA et le début du traitement est jugée acceptable afin de prendre en considération la réalité du système de santé québécois.
- L'impact budgétaire net de l'inscription de l'alirocumab est d'environ 92,5 M$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Praluent[MC], pour le traitement des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Chaque réduction de 1 % du prix de l'alirocumab diminue le ratio coût-utilité incrémental de 3 985 $/QALY gagné et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 831 282 $.
- En raison d'une baisse de prix soumise par le fabricant, les présentes sections économiques ont été réalisées avec un prix de vente garanti inférieur à celui utilisé dans l'évaluation pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (INESSS 2017). Il convient de noter que la baisse de prix (256,21 $ par stylo prérempli au lieu de 279,36 $) aurait un effet favorable sur cette analyse d'impact budgétaire, réduisant de près de 2 M$ les coûts jadis estimés.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et coll.** 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2016;32(11):1263-82.
- **Banach M, Serban MC.** Discussion around statin discontinuation in older adults and patients with wasting diseases. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2016;7(4):396–9.
- **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et coll.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
- **Cannon CP, Cariou B, Blom D, et coll.** Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J 2015;36(19):1186–94.
- **Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, et coll.** Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiol 2017;2:959-66.
- **El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, et coll.** Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). Am J Cardiol 2017;120(6):931-9.
- **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al.** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019;73:e285-350.
- **Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et coll.** ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372(16):1489-99.
- **Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et coll.** Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372(16):1500-9.
- **Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et coll**. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-107



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

- **Szarek M, White HD, Schwartz GG, et coll.** Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol 2019;73(4):387-96.

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

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

## REKOVELLE[MC] – Stimulation ovarienne

## Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Rekovelle
**Dénomination commune :** Follitropine delta
**Fabricant :** Ferring
**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (stylo)
**Teneurs :** 12 mcg/0,36 ml, 36 mcg/1,08 ml et 72 mcg/2,16 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 à la ministre d'inscrire les stylos auto-injecteurs de Rekovelle[MC] sur les listes des médicaments pour la stimulation ovarienne, si la condition suivante est respectée.

**Condition**

- Médicament d'exception

**Indications reconnues pour le paiement**

- chez la femme dans le cadre d'un protocole de stimulation ovarienne.

  Les autorisations sont accordées pour une durée maximale d'un an.

- chez la femme, dans le cadre de services requis à des fins de préservation de la fertilité visant la stimulation ovarienne ou l'induction à l'ovulation avant tout traitement de chimiothérapie oncologique ou de radiothérapie comportant un risque sérieux d'entrainer des mutations génétiques aux gamètes ou l'infertilité permanente, ou avant l'exérèse radicale des ovaires présents chez une personne, dans un but thérapeutique oncologique.

  Les autorisations sont accordées pour une durée maximale d'un an.

# Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La follitropine delta est une hormone folliculostimulante recombinante d'origine humaine qui appartient à la classe des gonadotrophines. Elle est indiquée « dans la stimulation ovarienne contrôlée pour le développement de follicules multiples chez les femmes qui se soumettent à des cycles de traitements par techniques de reproduction assistée (TRA) comme la fécondation *in vitro* (FIV) ou l'injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI) ». La solution injectable sous-cutanée (S.C.) de follitropine delta, présentée en cartouches multidoses pour usage dans un stylo permanent, est

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

actuellement inscrite dans la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de Rekovelle[MC] sous forme de stylo prérempli multidoses par l'INESSS.

**BREF HISTORIQUE**

| | |
|---|---|
| Août 2018 | Cartouches de Rekovelle[MC] :<br>Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception |
| Septembre 2018 | Décision de la ministre : Inscription aux listes des médicaments |

**VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

La valeur thérapeutique de la follitropine delta a déjà été reconnue par l'INESSS pour la stimulation ovarienne. La solution de follitropine delta des stylos pour administration sous-cutanée, ainsi que les teneurs des stylos sont identiques à celles des cartouches. Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité de la follitropine delta administrée à l'aide du stylo sont similaires à celles du traitement administré à partir des cartouches pour usage dans un stylo injecteur permanent. La formulation de la solution de follitropine delta contenue dans les stylos préremplis est identique à celle contenue dans les cartouches pour usage dans un stylo réutilisable. De plus, les teneurs sont identiques. Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité de la follitropine delta sont les mêmes, peu importe le dispositif utilisé

**Besoin de santé**

Bien que le stylo auto-injecteur soit pertinent, il n'apporte pas de bénéfice clinique supplémentaire par rapport à la cartouche inscrite sur les listes.

**En conclusion,** l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du stylo auto-injecteur aux teneurs de 12 mcg/0,36 ml, 36 mcg/1,08 ml et 72 mcg/2,16 ml.

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

Le prix de vente garanti des stylos préremplis contenant 12 mcg, 36 mcg et 72 mcg de follitropine delta est 178 $, 536 $ et 1 073 $, respectivement. Le coût de traitement par cycle varie de 534 à 3 560 $. Leurs prix et leurs coûts, pour une même teneur, sont identiques à ceux des cartouches de follitropine delta inscrites sur les listes.

Du point de vue pharmacoéconomique, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables entre les deux dispositifs d'administration, il apparaît que leurs coûts de traitement respectifs sont identiques.

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

**Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant a soumis une analyse basée sur les statistiques de facturation pour estimer l'impact budgétaire de l'inscription des stylos préremplis de follitropine delta pour la stimulation ovarienne contrôlée. Il est émis comme hypothèse que leurs parts de marché proviendraient uniquement des cartouches de follitropine delta. De plus, le nombre de cycles de traitements est estimé à [redacted] dans la première année, à [redacted] dans la deuxième année et à [redacted] dans la troisième année. En somme, leur ajout [redacted] pour la RAMQ.

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

Selon l'INESSS, cette analyse est adéquate et, considérant que pour une même teneur, son prix unitaire est identique à celui d'une cartouche, l'Institut estime que l'impact budgétaire net sur le budget de la RAMQ serait nul.

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique de la follitropine delta a déjà été reconnue pour la stimulation ovarienne.
- La solution de follitropine delta contenue dans les stylos préremplis est identique à celle contenue dans les cartouches.
- Les teneurs des stylos préremplis sont les mêmes que celles des cartouches.
- La présentation en stylo représente une option jugée efficiente par rapport à celle en cartouche.
- L'inscription des stylos n'entraînerait aucune incidence budgétaire nette sur le budget de la RAMQ.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Le fabricant prévoit cesser la production de cartouches de follitropine delta en 2020.

#### PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, et coll.** Individualized versus conventional ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. Fertil Steril 2017;107(2):387–96.

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

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

**TECENTRIQ[MC] – Cancer du poumon à petites cellules**

**Avis transmis à la ministre en septembre 2019**

**Marque de commerce :** Tecentriq
**Dénomination commune :** Atézolizumab
**Fabricant :** Roche
**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse
**Teneur :** 60 mg/ml (20 ml)

## Refus d'inscription

### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Tecentriq[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-E).

**À l'intention du public**

L'atézolizumab (Tecentriq[MC]), une immunothérapie, est utilisé en association avec une chimiothérapie pour traiter le cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-E). Il s'agit d'un cancer qui progresse rapidement. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie vivent rarement plus de cinq ans. Malheureusement, à ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Actuellement, les patients reçoivent une chimiothérapie intraveineuse. Comme les autres traitements offerts, l'atézolizumab associé à la chimiothérapie vise à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'atézolizumab, associé à une chimiothérapie, repose sur une étude de bonne qualité. Chez les personnes atteintes d'un CPPC-E, les résultats démontrent que cette association retarde un peu le décès par rapport à une chimiothérapie. De plus, cette association ne semble pas nuire à la qualité de vie et serait bien tolérée. L'atézolizumab donné avec une chimiothérapie viendrait combler un grand besoin de santé à ce stade de la maladie.

Le coût d'un traitement à l'atézolizumab est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets sur la durée de vie et la qualité de vie), comparativement à la chimiothérapie utilisée seule, est très élevé et défavorable. De plus, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, ce médicament entraînerait pour les établissements de santé des dépenses additionnelles d'environ 74 millions de dollars pour le traitement de 1 469 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches aidants de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le coût du médicament est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande à la ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à l'atézolizumab.

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

# Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'atézolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, qui cible le PD-L1 (*programmed death ligand 1*) exprimé à la surface des cellules tumorales et des cellules présentatrices d'antigènes. Cet anticorps inhibe l'interaction entre le PD-L1 et les récepteurs PD-1 et B7.1, tous deux exprimés à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur. En inhibant cette liaison, l'atézolizumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale. L'atézolizumab est notamment indiqué, en association avec le carboplatine et l'étoposide, pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E) chez les patients adultes. Il s'agit de la première évaluation de ce médicament par l'INESSS pour le traitement du CPPC de stade étendu, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. C'est le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué, ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2017, il est estimé qu'environ 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. On retrouve deux grands types de cancer du poumon, soit le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le CPPC, ce dernier représentant environ 15 % des patients. La majorité des personnes atteintes d'un CPPC seront diagnostiquées à un stade avancé de la maladie et le taux survie à 5 ans de ces personnes est de 2 %.

Le traitement de première intention du CPPC-E, à visée palliative, repose sur une chimiothérapie constituée d'un sel de platine (carboplatine ou cisplatine) et d'étoposide qui est administrée pendant quatre à six cycles. Selon le contexte, une radiothérapie pancrânienne ou thoracique peut s'ajouter à ce traitement. Malgré un taux de réponse tumorale objective de 50 à 75 % à la chimiothérapie de première intention, le pronostic des patients atteints de CPPC-E étendu reste mauvais, avec une survie sans progression médiane autour de 5 à 6 mois et une survie globale médiane d'environ 10 à 11 mois.

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

**Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude IMpower133 (Horn 2018), complétée par l'affiche de Califano (2018), ainsi que l'étude d'Okamoto (2007) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude IMpower133 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab, administré en association avec une chimiothérapie à base de carboplatine et d'étoposide, à celles du même régime de chimiothérapie administré avec un placebo. Cette étude a été réalisée sur 403 adultes atteints d'un CPPC-E et n'ayant jamais reçu de traitement systémique pour la maladie avancée. Les sujets de l'étude devaient avoir un bon état de santé global (ECOG 0 ou 1) et pouvaient présenter des métastases cérébrales tant que ces dernières étaient traitées ou asymptomatiques et que les patients ne recevaient pas de corticostéroïdes. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sexe, le statut de performance selon l'ECOG et la présence ou non de métastases cérébrales.

Pendant la phase d'induction de 4 cycles de 21 jours, l'atézolizumab à la dose de 1 200 mg, ou le placebo, était administré au jour 1 de chaque cycle, en association avec une chimiothérapie comprenant du carboplatine à une dose de 5 mg/ml/min (AUC = 5) administré au jour 1 de chaque cycle et de l'étoposide à la dose de 100 mg/m$^2$ administré aux jours 1 à 3 de chaque cycle. Pendant la phase d'entretien, l'atézolizumab ou le placebo était donné tous les 21 jours jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie. La poursuite de l'atézolizumab au-delà de la progression était permise tant que le patient en retirait des bénéfices cliniques. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, la dose de carboplatine ou d'étoposide pouvait être réduite. Il n'y avait pas d'ajustement de dose prévu pour l'atézolizumab.

Les deux coparamètres d'évaluation principaux sont la survie globale ainsi que la survie sans progression. Aucune analyse intermédiaire de la survie sans progression n'était prévue, alors qu'une analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée lorsqu'environ 80 % du nombre total d'événements attendus ont été observés. L'erreur alpha de 0,05 a été segmentée en deux, dont 0,045 et 0,005 ont été alloués à l'analyse de la survie globale et de la survie sans progression, respectivement. Lorsque la supériorité statistique est démontrée pour la survie globale, le seuil de 0,045 est transféré à la survie sans progression, selon la procédure de Holm, et ce dernier paramètre est évalué à un seuil de 0,05 bilatéral. Les principaux résultats obtenus après un suivi médian de 13,9 mois, selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude IMpower133 (Horn 2018)**

| Paramètre d'efficacité | Atézolizumab, carboplatine, étoposide (n = 201) | Placebo, carboplatine, étoposide (n = 202) | RRI (IC95 %) ou valeur p |
|---|---|---|---|
| Survie médiane globale[a] | 12,3 mois | 10,3 mois | 0,70 (0,54 à 0,91)<br>p = 0,007 |
| Survie médiane sans progression[b,c,d] | 5,2 mois | 4,3 mois | 0,77 (0,62 à 0,96)<br>p = 0,02 |
| Survie globale à 12 mois | 51,7 % | 38,2 % | nd |
| Réponse tumorale objective[c,e,f] | 60,2 % | 64,4 % | nd |
| Durée médiane de la réponse[c] | 4,2 mois | 3,9 mois | nd |

nd : Non disponible; RRI (IC95 %) : Rapport des risques instantanés et intervalle de confiance à 95 %

a Les résultats de l'analyse intermédiaire atteignent le seuil de significativité prédéfini de 0,0193, calculé selon la méthode Lan-DeMets.

b Ces résultats correspondent à l'analyse finale de la survie sans progression.

c Résultat d'évaluation des investigateurs.

d En raison de l'application de la procédure de Holm prévue dans le plan statistique de l'étude, une valeur p inférieure à 0,05 était requise pour conclure à une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

e Résultats exprimés en pourcentage de patients.

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

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les deux coparamètres d'évaluation principaux, soit la survie globale et la survie sans progression évaluée par les investigateurs, sont jugés pertinents dans le contexte du traitement de première intention du CPPC-E.
- Le plan statistique, bien que complexe, est jugé adéquat.
- L'étude inclut un nombre important de sujets.
- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement en stratifiant selon des éléments jugés pertinents et les patients sont généralement bien répartis entre les groupes.
- Compte tenu du profil d'innocuité propre à l'atézolizumab, l'insu pourrait avoir été compromis et aucune évaluation par un comité indépendant n'était prévue dans cet essai, ce qui laisse planer un doute sur un biais de détection potentiel.
- La durée médiane de suivi de 13,9 mois est jugée suffisamment longue considérant que l'étude porte sur le traitement du CPPC-E. Par contre, il aurait été intéressant d'avoir la mise à jour des résultats se rapportant à la survie globale.

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

- La chimiothérapie à base de carboplatine et d'étoposide est un comparateur adéquat, puisqu'il s'agit d'un des régimes thérapeutiques couramment utilisés en première intention de traitement.
- Bien que le nombre de cycles de chimiothérapie administrés dans l'étude diffère de ce qui est souvent fait au Québec, les experts estiment que ce facteur n'entache pas la validité externe de l'essai.

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

- La radiothérapie thoracique, parfois pratiquée au Québec, n'était pas permise dans le cadre de cette étude.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 64 ans, un statut de performance selon l'ECOG de 0 (35 %) ou 1 (65 %), 65 % d'entre eux sont des hommes et la grande majorité sont des fumeurs (37 %) ou d'anciens fumeurs (60 %). Une faible proportion des sujets présentait des métastases cérébrales (9 %), ce qui est plus faible que ce qui est observé au Québec.
- La population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus après un suivi médian de 13,9 mois démontrent que l'ajout de l'atézolizumab à une chimiothérapie à base de carboplatine et d'étoposide prolonge la survie globale de 2 mois par rapport à la chimiothérapie seule, chez les patients atteints d'un CPPC-E en première intention de traitement. La diminution du risque de décès est jugée modeste, mais cliniquement significative dans le contexte de cette maladie. Toutefois, le fait que les courbes ne se séparent qu'à partir du septième mois entraîne une incertitude quant à l'interprétation du rapport des risques instantanés, car l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas satisfaite. L'ampleur du bénéfice ne peut donc être appréciée avec précision. Par contre, le pourcentage de patients en vie à 12 mois est en faveur de l'atézolizumab. L'ajout de l'atézolizumab à la chimiothérapie prolonge la survie sans progression de 0,9 mois, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies tendent à indiquer que l'atézolizumab procure des bénéfices sur la survie globale dans la plupart des sous-groupes. L'ajout de l'atézolizumab à la chimiothérapie n'améliore pas le taux de réponse tumorale objective par rapport à celui observé avec la chimiothérapie seule, ce qui n'est pas surprenant considérant la grande chimiosensibilité propre au CPPC. La durée de la réponse observée est semblable dans les deux groupes.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables généraux de grade 3 ou 4 les plus fréquents dans le groupe recevant l'atézolizumab, comparativement à celui recevant le placebo, sont l'anémie (14,1 % contre 12,2 %), la thrombocytopénie (10,1 % contre 7,7 %) et la leucopénie (5,1 % contre 4,1 %). Aucun effet indésirable à médiation immunitaire de grade 3 ou 4 n'est survenu chez au moins 5 % des participants à l'étude. Dans le groupe atézolizumab, 11,1 % des sujets ont présenté un effet indésirable qui a mené à un arrêt de traitement, contre 3,1 % dans le groupe placebo, mais le médicament cessé n'était pas spécifié. Le profil d'innocuité de l'atézolizumab est favorable et l'ajout de ce médicament à un régime de chimiothérapie ne semble pas entraîner d'avantage d'effets indésirables.

Des données de qualité de vie, issues de l'étude IMpower133, ont été présentées au congrès annuel de *l'European Society for Medical Oncology* (Califano 2018). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) ainsi que le *Quality-of-Life – Lung Cancer* (QLQ-LC13), sont reconnus et validés. Notons qu'au moins 70 % des sujets ont répondu au questionnaire à chacune des évaluations. Il ressort notamment de cette analyse qu'aucune différence significative n'est observée entre les groupes, ce qui suggère que l'ajout de l'atézolizumab à une chimiothérapie ne modifie pas la qualité de vie des patients en traitement.

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

**Combinaison avec le cisplatine**
L'étude IMpower133 a évalué l'ajout de l'atézolizumab à une chimiothérapie à base de carboplatine et d'étoposide. Or, le traitement standard de première intention du CPPC-E peut également reposer sur une chimiothérapie à base de cisplatine et d'étoposide, au choix du clinicien. L'étude d'Okamoto (2007) a donc été appréciée par l'INESSS afin de comparer l'efficacité et l'innocuité de ces deux associations de chimiothérapie et d'évaluer ensuite la pertinence d'ajouter l'atézolizumab à une chimiothérapie à base de cisplatine et d'étoposide.

L'essai d'Okamoto a pour objectif de comparer 4 cycles d'une chimiothérapie à base de carboplatine et d'étoposide à une chimiothérapie à base de cisplatine et d'étoposide, chez 220 sujets atteints d'un CPPC de stade étendu en première intention de traitement. Il s'agit d'un essai de niveau de preuve élevé, de phase III, à répartition aléatoire et qui est jugé de bonne qualité méthodologique. Aucune différence entre les deux régimes étudiés en ce qui a trait à la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse tumorale objective ne semble se dégager. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont comparables dans les deux groupes, à l'exception de la thrombocytopénie de grade 3 ou 4, qui est plus fréquemment rapportée chez les sujets recevant du carboplatine (56 % contre 16 %).

**Perspective du clinicien**
Aucune lettre de cliniciens n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSSS a consultés.

L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose sur des données de haut niveau de preuve. Une prolongation de 2,0 mois de la survie globale a été observée lorsque l'atézolizumab est ajouté à une chimiothérapie à base de carboplatine et d'étoposide.

L'atézolizumab constitue une première percée dans le traitement du CPPC-E étendu, qui repose sur une chimiothérapie à base d'un sel de platine, le carboplatine ou le cisplatine au choix du clinicien, et d'étoposide depuis plus de 20 ans. Il est bien toléré et ne semble pas affecter la qualité de vie des patients. Malgré les thérapies disponibles, le pronostic des personnes atteintes d'un CPPC-E est mauvais. Il existe un grand besoin de santé dans le traitement de cette maladie et l'atézolizumab y répond partiellement. Notons que les cliniciens estiment que l'atézolizumab pourrait être utilisé avec l'un ou l'autre des sels de platine mentionnés précédemment.

**Perspective du patient**
L'INESSS a reçu un questionnaire rempli par l'Association pulmonaire du Québec.

Selon cette association, le CPPC-E a des conséquences importantes et débilitantes sur la qualité de vie des patients. Le choc du diagnostic, les symptômes causés par la maladie et les effets indésirables des traitements ont un impact brutal sur la personne atteinte et ses proches aidants, à un point tel que les patients se sentent comme un boulet pour leurs proches et sentent même que la mort les suit. L'impact psychologique de la maladie n'est pas négligeable et bouleverse le vécu des malades. Les proches aidants doivent concilier la tâche de soutenir la personne malade ainsi que leurs autres obligations. Les patients souhaitent avoir accès à des traitements efficaces qui contrôlent la maladie, réduisent les symptômes et permettent de vivre plus longtemps et d'avoir une meilleure qualité de vie.

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

**Besoin de santé**

Les patients atteints d'un CPPC-E sont en grande majorité traités par une chimiothérapie à base d'un sel de platine, soit le cisplatine ou le carboplatine, en association avec l'étoposide. Le traitement est administré sur quatre à six cycles selon la réponse au traitement et la tolérance à ce dernier. Il s'agit d'une maladie qui répond bien à la chimiothérapie, mais qui récidive rapidement. Pour les patients atteints d'un CPPC-E, les chances de guérison sont très minces, voire nulles.

Ainsi, le besoin de santé des patients atteints de CPPC-E est très grand. Alors que plusieurs innovations thérapeutiques ont fait leur apparition pour plusieurs types de cancer dont le CPNPC, le traitement du CPPC est essentiellement le même depuis plus de 20 ans, sans amélioration de son pronostic.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'atézolizumab pour le traitement de première intention du CPPC-E, en association avec une chimiothérapie, est reconnue.

**Motifs de la position unanime**

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité, malgré certaines limites.
- L'ajout de l'atézolizumab à une chimiothérapie à base de carboplatine et d'étoposide permet de prolonger la survie globale des patients. Le gain de survie globale de 2 mois est modeste mais jugé cliniquement significatif, considérant le mauvais pronostic des patients atteints d'un CPPC-E.
- L'ajout de l'atézolizumab améliore la survie sans progression de 0,9 mois, ce qui n'est pas cliniquement significatif et ne modifie pas le taux de réponse tumorale objective.
- Ce médicament est bien toléré et ne semble pas augmenter la toxicité du traitement de chimiothérapie.
- La qualité de vie des patients recevant le traitement ne semble pas modifiée par l'ajout de l'atézolizumab à la chimiothérapie.
- Étant donné son efficacité modeste à prolonger la survie globale des patients, l'atézolizumab comble partiellement le besoin de santé, qui est jugé important dans le contexte du CPPC-E.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 1 200 mg d'atézolizumab est maintenant de 6 453 $. L'atézolizumab s'administre à une dose de 1 200 mg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Lorsqu'associé à l'étoposide et au cisplatine ou au carboplatine (cycles 1 à 4), le coût de traitement pour chaque cycle varie de 6 491 à 6 522 $, respectivement. Pour les cycles subséquents, son coût de traitement est de 6 453 $ lorsqu'il est administré en monothérapie. Ces coûts sont supérieurs à ceux des chimiothérapies (38 à 69 $). Notons que ces chimiothérapies sont administrées pendant 4 à 6 cycles de 21 jours, alors que l'atézolizumab est donné jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Ces coûts sont calculés pour un patient d'une surface corporelle moyenne de 1,73 $m^2$.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'association atézolizumab/carboplatine/étoposide comparativement à l'association carboplatine/étoposide pour le traitement de première intention du CPPC-E. Une comparaison avec l'association cisplatine/étoposide est également effectuée. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée en trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 5 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude IMpower133. Ces données sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen d'une approche semi-paramétrique pour la survie sans progression et d'une approche paramétrique pour la survie globale;
- inclut des valeurs d'utilité dérivées des données obtenues au moyen du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* 5-*Level* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude IMpower133. Ces dernières sont attribuées en fonction du délai avant le décès;
- est réalisée selon une perspective d'un système public de soins de santé dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, de la prémédication, du suivi médical, des tests de laboratoire, des examens d'imagerie, des traitements subséquents, de la prise en charge des effets indésirables, des irradiations crâniennes prophylactiques ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

Les ratios coût-utilité incrémentaux de l'ajout de l'atézolizumab à l'association carboplatine/étoposide s'établissent à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) et à [redacted] $/QALY gagné comparativement aux associations carboplatine/étoposide et cisplatine/étoposide, respectivement. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ceux-ci pourraient varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné et de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné, respectivement. Par ailleurs, la probabilité qu'ils soient inférieurs ou égaux à 100 000 $/QALY gagné est [redacted].

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental comparativement à l'association carboplatine/étoposide, soit le sel de platine privilégié par les cliniciens, et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Gain de survie globale : La réduction du risque de décès générée par le modèle est plus importante que celle démontrée dans l'étude. L'INESSS n'a pas considéré de différence entre les traitements sur les 7 premiers mois, puisque les courbes de Kaplan-Meier se superposent dans l'étude clinique. Par la suite, dans un premier temps, une différence basée sur les données de Kaplan-Meier est accordée jusqu'à 12 mois, puis les courbes de survie globale sont extrapolées à l'aide d'une distribution qui génère des résultats plus conservateurs.
- Gain de survie sans progression : Le fabricant a considéré un gain moyen de survie sans progression de [redacted] mois, alors que l'INESSS ne reconnaît pas de différence cliniquement significative à l'ajout de l'atézolizumab à l'association carboplatine/étoposide, concernant ce paramètre. Toutefois, ce bénéfice supposé du fabricant a peu d'impact sur les résultats, car les valeurs d'utilité ne changent pas en fonction de l'état de santé et les coûts sont calculés à partir de la courbe du délai jusqu'à l'arrêt de traitement, qui peut se faire après la progression.

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

- Coût d'administration des chimiothérapies : Plus de quatre cycles de chimiothérapie sont considérés par le fabricant, alors qu'en pratique clinique, les chimiothérapies ne sont plus administrées après le quatrième cycle. Par conséquent, l'INESSS a apporté cette correction au calcul des coûts.
- Intensité de la dose : Le fabricant n'a pas considéré que les patients pouvaient interrompre leur traitement pour des raisons d'innocuité. L'INESSS a donc incorporé dans le calcul du coût de traitement l'intensité de la dose relative, spécifique à chacun des traitements, rapportée dans le rapport d'étude clinique.

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

- Perspective : Une perspective sociétale aurait entre autres permis d'intégrer les coûts supplémentaires des patients et de leurs proches aidants qui doivent se déplacer à l'hôpital pour recevoir l'atézolizumab après l'arrêt de la chimiothérapie. Ainsi, l'INESSS croit que le ratio actuel pourrait être légèrement sous-estimé.
- Valeurs d'utilité : L'INESSS n'a pas trouvé de données d'utilité de grande qualité dans la documentation scientifique et celles retenues dans le scénario de référence du fabricant sont élevées, selon les experts consultés. En effet, le CPPC-E est une maladie à évolution rapide, qui diminue grandement la qualité de vie des patients. Les valeurs d'utilité proposées par le fabricant sont d'ailleurs plus élevées que celles provenant de l'étude de Huang (2017), effectuée sur une population atteinte d'un CPNPC, dont l'évolution est moins agressive. À défaut de meilleures données disponibles spécifiques à une population atteinte d'un CPPC-E, l'INESSS les a néanmoins considérées afin de quantifier la borne inférieure du ratio. Le résultat obtenu pourrait être sous-estimé. Les valeurs tirées de l'étude de Labbé (2017), spécifiques à la population atteinte d'un CPPC-E, mais mesurées sur un faible nombre de sujets, sont retenues pour quantifier la borne supérieure du ratio.

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

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'atézolizumab, en ajout à l'association carboplatine/étoposide, à cette association employée seule, pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (INESSS)**

| **Perspective d'un MSSS** | **ΔAVG** | **ΔQALY** | **ΔCoût** ($) | **RCUI** ($/QALY gagné) |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT** | | | | |
| SCÉNARIO DU FABRICANT | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **INESSS** | | | | |
| PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a] | | | | |
| 1. Gain de survie globale | 0,21 | 0,16 | 65 605 | 403 365 |
| 2. Gain de survie sans progression | 0,24 | 0,19 | 65 595 | 344 707 |
| 3. Coût d'administration des chimiothérapies | 0,24 | 0,19 | 62 214 | 326 942 |
| 4. Intensité de la dose | 0,24 | 0,19 | 60 866 | 319 857 |
| 5. Valeurs d'utilité | 0,24 | 0,15 | 65 580 | 440 945 |
| BORNE INFÉRIEURE | | | | |
| 1+2+3+4 | 0,21 | < 0,16[b] | 57 540 | > 353 777[b] |
| BORNE SUPÉRIEURE | | | | |
| 1+2+3+4+5 | 0,21 | 0,11 | 57 540 | 535 435 |
| ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES | La probabilité est nulle que le ratio soit ≤ à 100 000 $/QALY gagné. | | | |

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CPPC-E : Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b L'INESSS n'a pas trouvé de données d'utilité de grande qualité dans les écrits et celles retenues dans le scénario de référence du fabricant sont élevées, selon les experts consultés. À défaut de meilleures données disponibles spécifiques à une population atteinte d'un CPPC-E, l'INESSS les a néanmoins considérées afin de quantifier la borne inférieure du ratio. Ce dernier pourrait être sous-estimé.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental serait d'au moins 353 777 $/QALY gagné et pourrait atteindre 535 435 $/QALY gagné. Ces résultats s'expliquent par un faible gain en QALY (0,11 à 0,16) et d'importants coûts associés à l'usage de l'atézolizumab (57 540 $). Par ailleurs, la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle.

D'après l'étude d'Okamoto, l'efficacité et l'innocuité de l'association carboplatine/étoposide seraient semblables à celles de l'association cisplatine/étoposide. Ainsi, les résultats pharmacoéconomiques de l'association de l'atézolizumab à l'un ou à l'autre de ces régimes sont similaires.

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

#### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'atézolizumab pour le traitement de première intention du CPPC-E. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

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

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Nombre de Québécois avec un cancer du poumon nouvellement diagnostiqué (3 ans) | 6 848, 6 992 et 7 138 | 9 069, 9 260 et 9 454 |
| Proportion de patients avec un CPPC | [redacted] % | 15 % |
| Pourcentage de patients avec un cancer étendu | [redacted] % | 67 % |
| Proportion de patients traités | [redacted] % | 70 % |
| Nombre de personnes à traiter (3 ans) | [redacted], [redacted] et [redacted] | 638, 651 et 665 |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| Parts de marché de l'atézolizumab (3 ans) | [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % | 65 %, 75 % et 85 % |
| **COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)** | | |
| Durée de traitement | | |
| Atézolizumab | [redacted] mois | 6,2 mois |
| Chimiothérapie (étoposide avec carboplatine ou cisplatine) | [redacted] à [redacted] mois[a] | 2,2 mois |
| Coût moyen par personne traitée par l'atézolizumab | [redacted] $ | 53 453 $ |

CPPC : Cancer du poumon à petites cellules.

a La durée du traitement par chimiothérapie varie légèrement selon que celle-ci est administrée ou non avec l'atézolizumab.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé.

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

- Nombre de Québécois avec un cancer du poumon nouvellement diagnostiqué : Le fabricant s'est basé sur le nombre de Canadiens avec un cancer du poumon nouvellement diagnostiqué et sur la proportion de la population québécoise pour estimer cette valeur. L'INESSS a plutôt utilisé le nombre de cas incidents spécifiques au Québec, rapporté par le comité consultatif de la Société canadienne du cancer (2017). Ce changement augmente l'impact budgétaire.
- Proportion de patients traités pour leur CPPC-E : Selon les experts consultés, la proportion présumée par le fabricant est surestimée, puisque le pourcentage de patients qui sont adressés à un oncologue, qui acceptent un traitement à base de chimiothérapie ou qui y sont admissibles serait plus faible. Ce changement diminue les coûts.
- Parts de marché de l'atézolizumab : Parmi les patients qui seraient traités, le pourcentage de patients qui recevraient l'atézolizumab serait plus important que celui retenu par le fabricant. En effet, il s'agit d'un traitement bien toléré pour une maladie pour laquelle aucune nouvelle option n'a été démontrée efficace depuis près de 20 ans. L'augmentation des parts de marché affecte à la hausse l'impact budgétaire.
- Durée de traitement : Le fabricant a déterminé cette durée à partir des données de survie sans progression médiane de l'étude IMpower133. L'INESSS a plutôt estimé ce paramètre sur trois ans à l'aide des courbes du délai jusqu'à l'abandon du traitement (*time to treatment discontinuation*), provenant du modèle pharmacoéconomique. Cela accroît les coûts.
- Intensité de la dose : Le fabricant n'a pas considéré que les patients pouvaient interrompre leur traitement pour des raisons d'innocuité. L'INESSS a donc incorporé dans le calcul du coût de

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

traitement l'intensité de la dose relative, spécifique à chacun des traitements, rapportée dans le rapport d'étude clinique. Ce changement diminue l'impact budgétaire.

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Tecentriq[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| Établissements[a] | 19 223 980 $ | 25 366 144 $ | 29 633 144 $ | 74 223 868 $ |
| Nombre de personnes | 415 | 544 | 637 | 1 469[b] |
| **IMPACT NET** | | | | |
| Établissements | 19 153 545 $ | 25 283 166 $ | 29 537 728 $ | 73 974 439 $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c] | | | 47 554 996 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d] | | | 92 996 438 $ |

CPPC : Cancer du poumon à petites cellules.

a L'impact brut concerne le coût d'acquisition de l'atézolizumab combiné à celui de l'association carboplatine/étoposide ou de l'association cisplatine/étoposide. Lorsque seul l'atézolizumab est considéré, l'impact brut sur 3 ans est de 73 965 660 $.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 10 % des parts de marché de l'atézolizumab (59 %, 68 %, 77 %) et une diminution de la proportion de patients traités pour leur CPPC à 50 %.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une hausse de 10 % des parts de marché de l'atézolizumab (72 %, 83 %, 94 %) et une augmentation de la proportion de traités pour leur CPPC à 80 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 74 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 469 patients seraient traités au cours des 3 prochaines années.

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

L'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 24,7 M$ pour le traitement de 532 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'inscription de nouveaux médicaments ou l'ajout de nouvelles indications sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

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

**Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 24 658 146 $**

| Comparaison | | |
|---|---|---|
| **Coûts en médicaments** | | |
| Traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu | 46 380 $ en coût additionnel moyen par patient | 532 personnes |
| **Coûts en soins de santé** | | |
| Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile | 72 $/heure | 342 474 heures |
| Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée | 68 841 $/place | 358 places |
| Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs) | 75 000 $/lit | 329 lits |
| Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures) | 239 $/jour | 103 172 jours |

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

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis de ne pas ajouter une indication reconnue à l'atézolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du CPPC-E.

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

**Motifs de la position majoritaire**

- L'ajout de l'atézolizumab à une chimiothérapie à base de carboplatine et d'étoposide permet de prolonger la survie globale des patients de deux mois. L'ampleur de ce gain est modeste, mais jugée cliniquement significative considérant le mauvais pronostic des patients atteints d'un CPPC-E.
- L'ajout de ce médicament est bien toléré, n'augmente pas la toxicité associée à la chimiothérapie et ne semble pas modifier la qualité de vie des patients.
- Le besoin de santé des patients atteints d'un CPPC-E est important, mais l'efficacité modeste de l'ajout de l'atézolizumab à la chimiothérapie fait que ce besoin n'est que partiellement comblé.
- Comparativement à l'association carboplatine/étoposide, le ratio coût-utilité incrémental de l'atézolizumab en ajout à cette association serait d'au moins 353 777 $/QALY gagné et pourrait atteindre 535 435 $/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente dont les bénéfices cliniques modestes ne peuvent pas justifier un tel coût supplémentaire par patient. Un résultat similaire est obtenu lorsqu'il est comparé à l'association cisplatine/étoposide.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et l'ajout d'une indication reconnue engendrerait des coûts supplémentaires de 74 M$ pour les établissements de santé, au cours des trois premières années.

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

**Motifs de la position minoritaire**

- Les éléments mentionnés dans la position majoritaire ont également été considérés par la position minoritaire. Cependant, dans ce cas, le membre ayant voté contre le refus d'inscription était plutôt d'avis de formuler une recommandation d'inscription conditionnelle à l'atténuation très importante du fardeau économique par le fabricant.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'atézolizumab, en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'étoposide, pour le traitement du CPPC-E ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Le prix soumis d'une fiole d'atézolizumab est inférieur à celui soumis lors d'une évaluation antérieure de ce médicament pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. Ce changement pourrait avoir un impact sur les résultats des analyses économiques effectuées antérieurement.
- Advenant une entente d'inscription pour Tecentriq[MC], l'indication reconnue proposée pour le traitement de première intention du CPPC-E serait la suivante:

  - en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu, chez les personnes :

    - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées ou asymptomatiques**;**
      et
    - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Califano R, Kazarnowicz A, Karaseva, et coll.** IMpower133 : Patient-reported outcomes (PROs) in a Ph1/3 study of first-line (1L) atézolizumab + carboplatin + etoposide (CP/ET) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). European Society for Medical Oncology (ESMO) annual meeting: 19-23 octobre 2018.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer :** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Horn L, Mansfield, AS, Szczesna A, et coll.** First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379(23):2220-29.
- **Huang M, Lou Y, Pellissier J, et coll**. Cost effectiveness of pembrolizumab vs. standard-of-care chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in the United State. Pharmacoeconomics 2017;35(8):831-844.



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

- **Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, et coll**. Real-World EQ5D health utility scores for patients with metastatic lung cancer by molecular alteration and response to therapy. Clin Lung Cancer 2017;18(4):388-95.
- **Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et coll.** Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG. Br J Cancer 2007;97:162-9.

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

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

## TRAZIMERA[MC] – Cancer du sein et cancer gastrique métastatique
## Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Trazimera
**Dénomination commune :** Trastuzumab
**Fabricant :** Pfizer
**Forme :** Poudre pour perfusion intraveineuse
**Teneurs :** 150 mg et 440 mg

### Inscription – Avec conditions

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Trazimera[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique, si la condition suivante est respectée.

**Condition**

- Médicament d'exception.

**Indications reconnues**

- pour le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER2, en association à la chimiothérapie.

- pour le traitement adjuvant du cancer du sein invasif complètement réséqué, HER-2 positif, chez les personnes :

  - avec une atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire mais avec une tumeur d'au moins 1 cm (stade ≥ T1c);
    et
  - qui ont une fraction d'éjection du ventricule gauche normale (FEVG ≥ 55 %).

  Le trastuzumab peut être administré en concomitance ou à la suite d'une chimiothérapie adjuvante reconnue. La durée maximale de traitement est de 52 semaines.

- en association avec un sel de platine et une fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention des personnes atteintes de cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne, HER2 positif, inopérable, au stade avancé ou métastatique.

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

# Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Trazimera[MC] est un médicament biosimilaire du trastuzumab, dont le produit de référence est Herceptin[MC]. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2; *human epidermal growth factor receptor-2*). Trazimera[MC] est approuvé par Santé Canada pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique. Herceptin[MC] est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour ces indications, selon certaines conditions. Il s'agit du deuxième biosimilaire du trastuzumab évalué par l'INESSS après Ogivri[MC], pour lequel la ministre a sursis à la décision d'inscription, et de la première demande d'évaluation pour Trazimera[MC], celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS, 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 15 août 2019. Il vient confirmer que Trazimera[MC] et Herceptin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Trazimera[MC] est donc reconnue.

**Perspective du clinicien**

L'INESSS a reçu une lettre de la Fondation du cancer du sein du Québec au cours de l'évaluation de Trazimera[MC]. Cet organisme a transmis à l'INESSS les éléments recueillis grâce à deux tables rondes portant sur l'utilisation des médicaments biosimilaires dans le traitement du cancer du sein, organisées par le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS, 2019). La première table ronde réunissait six oncologues. Les éléments principaux incluent notamment ce qui suit :

- Il a été constaté que le niveau de connaissance des médicaments biosimilaires et de leur usage actuel variait grandement;
- Certains oncologues ont déclaré leur malaise devant l'extrapolation des données en contexte métastatique pour les appliquer en contexte curatif;
- Certains oncologues étaient enthousiastes et prêts à recourir aux médicaments biosimilaires, alors que d'autres estimaient qu'ils seraient obligés de les prescrire aux nouveaux patients;
- Ils ont également reconnu que les médicaments biosimilaires représentent de grandes économies de coûts potentielles pour le système canadien de soins de santé.

**Perspective du patient**

La deuxième table ronde organisée par le Réseau canadien du cancer du sein réunissait sept patientes qui vivent avec un cancer du sein. Les participantes ont reçu par le Réseau une formation de 60 minutes sur les médicaments biosimilaires, immédiatement avant leur participation. Les éléments incluent notamment les suivants :

- Il y a un sentiment généralisé de méfiance à l'égard des médicaments biosimilaires, qui s'explique en partie par leur nom. Les patientes du groupe croient fermement qu'elles ont besoin d'obtenir des informations claires au sujet des médicaments biosimilaires;

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

- Elles ont mentionné qu'il faudrait que ce soit leur médecin traitant qui leur dise que leur traitement constituera le meilleur choix possible pour traiter leur cancer. Dans le cas contraire, elles ont rapporté que l'utilisation de médicament biosimilaire pourrait entraîner une augmentation de leur niveau d'anxiété;
- L'insuffisance de données à long terme a également suscité un inconfort chez les participantes;
- Les participantes ont exprimé des inquiétudes quant à l'extrapolation de données qui mènerait à l'homologation d'un médicament biosimilaire pour un état pathologique sur lequel les études cliniques n'ont pas été menées et pour des conditions potentiellement mortelles;
- Toutes les participantes ont convenu que l'interchangeabilité ne devrait pas être permise avec les médicaments biosimilaires;
- Les patientes du groupe comprenaient la possibilité de réaliser des économies en utilisant des médicaments biosimilaires et elles s'en réjouissaient. Elles espèrent cependant que les économies réalisées grâce aux médicaments biosimilaires pour traiter le cancer du sein seront réinvesties dans la recherche sur cette maladie ou serviront à donner accès aux traitements existants.

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

Le prix d'une fiole de 440 mg d'Herceptin^MC est de 2 700 $, tandis que le prix soumis d'une fiole de 150 mg ou de 440 mg de Trazimera^MC est de [redacted] $ et de [redacted] $, respectivement. Ce dernier prix correspond à une diminution de [redacted] % par rapport au prix du produit de référence.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Trazimera^MC à Herceptin^MC, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Toutes indications confondues, il estime que le coût d'acquisition d'une fiole de 440 mg ([redacted] $) ou de 3 fioles de 150 mg ([redacted] $) de Trazimera^MC est inférieur à celui d'une fiole de 440 mg d'Herceptin^MC (2 700 $).

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations de trastuzumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Pour les trois indications reconnues faisant l'objet de cet avis, le coût d'un traitement par Trazimera^MC est inférieur d'au moins [redacted] % à celui d'Herceptin^MC. En effet, en raison de la disponibilité d'une fiole de plus petit format (150 mg), des pertes en médicament de moindre ampleur avec Trazimera^MC sont possibles.

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

Alors que seul un format d'Herceptin^MC est disponible (440 mg), deux formats de Trazimera^MC le sont (150 mg et 440 mg). La fiole est multidose pour le format de 440 mg (après dilution avec de l'eau bactériostatique) et unidose pour celui de 150 mg (dilution avec de l'eau stérile pour injection). Considérant que la posologie est variable selon les indications et qu'elle est basée sur le poids du patient, l'ajout du format de 150 mg pourrait réduire la perte de médicament.

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

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Trazimera[MC] pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique HER2+. Elle repose principalement sur des données de vente de produits pharmaceutiques en établissements de santé, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Nombre de fioles d'Herceptin[MC] (2018) | 17 808[a] | 17 807[a] |
| Variation annuelle moyenne du marché | -0,6 % | -2,4 %[b] |
| Pourcentage des fioles utilisées pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique ou du cancer gastrique métastatique | [redacted] % | 100 % |
| Répartition des fioles de Trazimera[MC] | 440 mg : [redacted] %<br>150 mg : [redacted] % | 440 mg : 100 %[c] |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| Parts de marché (3 ans) | [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % | 54 %, 100 %, 100 %[d] |
| Provenance des parts de marché | Herceptin[MC] | Herceptin[MC] |
| **COÛT DES TRAITEMENTS** | | |
| Prix d'une fiole de 150 mg ou de 440 mg de Trazimera[MC] | [redacted] $ et [redacted] $ | [redacted] $ |
| Prix d'une fiole de 440 mg d'Herceptin[MC] | [redacted] $ | 2 700 $ |

a Ce nombre est estimé à partir des données de vente de produits pharmaceutiques de la base de données Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA.

b Variation estimée à partir des données de vente de produits pharmaceutiques de la base de données CDH d'IQVIA de janvier 2017 à mars 2019.

c À des fins de simplification, seules les fioles de 440 mg sont considérées, le prix par milligramme étant identique. En raison de la disponibilité d'une fiole de plus petit format (150 mg), des pertes en médicament de moindre ampleur avec Trazimera[MC] sont possibles.

d Ces estimations tiennent compte d'une mesure administrative qui suspend le remboursement d'Herceptin[MC], accompagnée d'une clause dérogatoire permettant aux patients ayant amorcé ce dernier traitement de le poursuivre.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Trazimera[MC], des économies de l'ordre de [redacted] $ sont anticipées sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée acceptable. Toutefois, en ce qui concerne les parts de marché, une entrée progressive du biosimilaires dans le marché du trastuzumab est mise de l'avant par le fabricant; à la troisième année, ils détiendraient [redacted] % des parts de marché. L'INESSS considère quant à lui une mesure administrative qui suspend le remboursement d'Herceptin[MC], accompagnée d'une clause dérogatoire permettant aux patients ayant amorcé ce dernier traitement de le poursuivre. Dans l'ensemble, cette modification augmente les économies.

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

**Impacts budgétaires de l'inscription de Trazimera[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique ou du cancer gastrique métastatique HER2+ (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| Nombre de fioles | 9 382 | 16 913 | 16 506 | 42 801 |
| **IMPACT NET** | | | | |
| Établissements | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, économies les plus faibles[a] | | | [redacted] $ |
| | Sur 3 ans, économies les plus élevées[b] | | | [redacted] $ |

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre inférieur de fioles vendues au cours des trois prochaines années (17 075, 16 709 et 16 302) et des parts de marché moindre dans la première année (44 %).

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre supérieur de fioles vendues au cours des trois prochaines années (17 563, 17 116 et 16 709) et des parts de marché plus importantes dans la première année (64 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si 42 801 fioles de 440 mg d'Herceptin[MC] devaient être remplacées, au cours des trois premières années suivant son inscription, par un nombre équivalent de fioles de 440 mg de Trazimera[MC], des économies d'environ [redacted] $ pourraient être générées sur le budget des établissements de santé.

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Trazimera[MC] et Herceptin[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Trazimera[MC] est jugé efficient pour l'ensemble de ses indications.
- Des économies de l'ordre de [redacted] $ sont anticipées sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'INESSS a transmis à la ministre une recommandation d'inscription du trastuzumab sous-cutané (Herceptin[MC] SC) en janvier 2019 pour le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce. Son utilisation n'a pas été considérée dans les analyses du présent avis. Le coût d'acquisition des différentes formulations d'Herceptin[MC] étant le même, l'utilisation d'Herceptin[MC] SC au détriment de Trazimera[MC] ferait diminuer les économies anticipées.
- À partir de l'analyse d'impact budgétaire, chaque baisse de 1 % du prix de Trazimera[MC] augmente ses économies de [redacted] $ sur trois ans.
- Afin d'accroître l'acceptabilité des médicaments biosimilaires et de favoriser leur usage, l'INESSS estime que des efforts de communication à l'intention des professionnels de la santé et des patients doivent notamment être entrepris.
- L'INESSS a transmis à la ministre une recommandation d'inscription d'Ogivri[MC] (trastuzumab) en juin 2019 pour les mêmes indications. Le prix soumis des fioles de 150 mg ([redacted] $) et de 440 mg ([redacted] $) d'Ogivri[MC] était [redacted] à celui des fioles de Trazimera[MC].
- L'INESSS évalue présentement Kadcyla[MC] (trastuzumab emtansine) pour le traitement du cancer du sein HER2 au stade précoce. Advenant une recommandation favorable à son remboursement,

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

la taille du marché du trastuzumab serait potentiellement réduite de façon importante. De fait, les économies anticipées seraient de moindre ampleur.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **BGP Pharma ULC.** Monographie de produit Ogivri[MC]. Etobicoke, Ontario, 3 mai 2019.
- **Hoffmann-La Roche Ltée.** Monographie de produit Herceptin[MC]. Mississauga, Ontario, 24 mai 2019.
- **Pfizer Canada Inc.** Monographie de produit Trazimera[MC]. Kirkland, Québec, 15 août 2019.
- **Réseau canadien du cancer du sein (RCCS).** 2019. Cancer du sein et biosimilaires : Recommandations sur leur utilisation, leur mise en oeuvre et les communications avec le patient. [En ligne. Page consultée le 29 août 2019]: https://www.cbcn.ca/fr/biosimilars-white-paper


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


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

## UNITUXIN[MC] – Neuroblastome

## Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Unituxin
**Dénomination commune :** Dinutuximab
**Fabricant :** U.T.C.
**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse
**Teneur :** 3,5 mg/ml (5 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 à la ministre d'inscrire Unituxin[MC], en association avec le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (FSC-GM; *GM-CSF*), l'interleukine-2 (IL-2) et l'isotrétinoïne, sur la *Liste des médicaments – Établissements,* pour le traitement du neuroblastome à haut risque, si les conditions suivantes sont respectées.

**Conditions**

- Médicament d'exception;
- Inscription de Proleukin[MC];
- Atténuation du fardeau économique.

**Indication reconnue**

- en association avec l'isotrétinoïne, l'interleukine-2 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages, pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque, chez les enfants et les adolescents :

  - qui ont complété la thérapie d'induction et le traitement de consolidation multimodal, y compris la greffe de cellules souches autologues et la radiothérapie;
    et
  - qui ont au moins atteint une réponse partielle avant la greffe de cellules souches;
    et
  - dont le statut de performance est de 50 % ou plus selon l'échelle de Karnofsky.

  L'autorisation est donnée pour un maximum de 6 cycles de traitement.

  Il est à noter qu'un protocole de traitement modifié qui n'inclut pas l'interleukine-2 ne sera pas autorisé.

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

**À l'intention du public**

Le dinutuximab (Unituxin[MC]) est utilisé pour traiter les enfants et les adolescents atteints d'un neuroblastome à haut risque. Le traitement actuel de cette maladie consiste en trois étapes : 1) une induction avec des chimiothérapies, 2) une consolidation avec des chimiothérapies et une greffe de cellules souches et 3) un traitement d'entretien. Près de la moitié des patients qui obtiennent une rémission clinique après la greffe de cellules souches vont toutefois connaître une rechute.

Le dinutuximab est donné en même temps que l'isotrétinoïne et des cytokines, soit après la greffe de cellules souches. Le but du traitement est de prévenir une rechute. Jusqu'à tout récemment, les patients recevaient cette association dans le cadre d'un programme d'accès spécial de Santé Canada.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du dinutuximab, en association avec l'isotrétinoïne et des cytokines, repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats semblent montrer que cette association prévient les rechutes et prolonge la vie des patients en comparaison de l'isotrétinoïne seule, un traitement historiquement utilisé. Toutefois, ce médicament cause des effets indésirables importants, comme de la douleur et des réactions allergiques. Depuis la publication des résultats de cette étude, le dinutuximab représente le traitement standard du neuroblastome à haut risque, en association avec l'isotrétinoïne et des cytokines.

Le coût d'un traitement de six cycles de l'association à base de dinutuximab est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé comparativement à l'isotrétinoïne seule. De plus, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, ce traitement entraînerait des dépenses additionnelles d'environ six millions de dollars pour les établissements de santé pour le traitement de 22 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches aidants de retarder les rechutes le plus longtemps possible et de guérir. Dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande à la ministre de rembourser ce médicament à la condition que son utilisation soit encadrée et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

# Évaluation

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

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

**DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le dinutuximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin qui cible spécifiquement le glycolipide GD2, fortement exprimé à la surface des cellules du neuroblastome. La liaison du dinutuximab à sa cible induit des mécanismes de cytotoxicité qui aboutissent à la lyse de ces cellules.

Le FSC-GM (sargramostim) et l'IL-2 (aldesleukin, Proleukin[MC]) sont des cytokines produites par les cellules immunitaires ayant un large spectre d'activité biologique. Les effets antinéoplasiques du dinutuximab sont intensifiés par ces cytokines.

L'isotrétinoïne (Accutane[MC]) est un dérivé de la vitamine A qui favorise la différenciation des cellules du neuroblastome et inhibe leur croissance.

Le dinutuximab est indiqué « lorsqu'il est utilisé en concomitance avec un facteur stimulant les colonies de granulocyte-macrophage (FSC-GM), de l'interleukine-2 (IL-2) et de l'acide 13-cis rétinoïde (AR), pour le traitement de neuroblastomes à risque élevé chez les patients pédiatriques, qui ont au moins atteint une réponse partielle dans le cadre d'une thérapie antérieure de première ligne, multiagents et multimodale ». Il s'agit de la première évaluation d'Unituxin[MC] par l'INESSS.

**VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

### Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que de 2009 à 2013, environ 380 enfants (76 cas en moyenne annuellement) ont reçu un diagnostic de neuroblastome et que 68 enfants (14 cas en moyenne annuellement) en sont décédés. Selon les plus récentes données du *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), l'incidence annuelle du neuroblastome est de 10,2 cas par million d'enfants âgés de moins de 15 ans (Howlader 2012). L'âge médian au diagnostic est d'environ 18 mois et 90 % des enfants auront leur diagnostic avant l'âge de 5 ans (Tolbert 2018). Bien qu'il s'agisse d'un cancer rare, le neuroblastome est le cancer pédiatrique le plus diagnostiqué au cours de la première année de vie (Tolbert). Le taux de survie relative à 5 ans est de 75,2 % chez les enfants âgés de moins de 15 ans (< 1 an : 91,8 %; entre 1-4 ans : 67,5 %) (Howlader).

Les patients atteints d'un neuroblastome peuvent être classés selon le risque qu'ils présentent avant le traitement auquel ils seront exposés. La classification *International Neuroblastome Risk Group* (INRG) sert à orienter le plan de traitement et informe sur le pronostic des patients. Cette classification prend en considération le stade de la maladie, l'âge au diagnostic et certaines caractéristiques de la tumeur. Selon les facteurs de risque présents, les patients sont classés à risque très faible, faible, intermédiaire ou élevé et présentent une survie sans événement à 5 ans supérieure à 85 %, entre 75 et 85 %, entre 50 et 75 % et moins de 50 %, respectivement (Tolbert, Cohn 2009).

Le neuroblastome à haut risque représente approximativement la moitié des nouveaux cas diagnostiqués (Cohn 2009, Cole 2012, Santana 2007, Weinstein 2003, Yu 2010). Il est généralement traité par une approche multimodale en trois phases : l'induction, la consolidation et l'entretien, pour une durée totale approximative de traitement de 18 mois (Tolbert, Smith 2018). Malgré cela, le pronostic des patients demeure sombre, avec un taux de survie globale à 5 ans d'environ 50 % (Pinto 2015).

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

La phase d'induction a pour objectif de réduire la charge tumorale pour permettre la résection chirurgicale de la tumeur primaire. Les patients reçoivent de 4 à 8 cycles de polychimiothérapies intensives qui peuvent inclure un sel de platine (cisplatine, carboplatine), un agent alkylant (cyclophosphamide), un alcaloïde (vincristine), une anthracycline (doxorubicine) ou un inhibiteur de topoisomérases (étoposide, topotécan) (Tolbert, Smith). Les cellules souches sont prélevées pendant la chimiothérapie d'induction en prévision d'une greffe autologue. La phase de consolidation comprend une chimiothérapie myéloablative qui a pour objectif d'éliminer la maladie résiduelle minimale, suivie d'une greffe autologue de cellules souches et d'une radiothérapie (Tolbert, Smith). Différents régimes de chimiothérapie peuvent être employés pour le conditionnement préalable à la greffe, dont les protocoles CEM (cisplatine/étoposide/melphalan), Bu/Mel (busulfan/melphalan) et TC:CEM (thiotépa/cyclophosphamide : cisplatine/étoposide/melphalan). À la suite de la réimplantation des cellules souches, la radiothérapie est employée pour maximiser le contrôle local en ciblant la tumeur primaire, mais aussi les foyers métastatiques.

Près de la moitié des patients qui obtiennent une rémission clinique à la suite d'un traitement d'induction et de consolidation connaissent une rechute. Cela indique la présence d'une maladie résiduelle minimale résistante. La phase d'entretien a pour objectif de cibler la maladie résiduelle minimale et de prévenir les rechutes (Tolbert, Smith). L'isotrétinoïne était employée comme traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque depuis la fin des années 1990. Depuis 2015, et ce, jusqu'à tout dernièrement, le dinutuximab était accessible dans le cadre du programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada; en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, il est devenu le traitement standard du neuroblastome à haut risque.

**Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude ANBL0032 (Yu 2010 et 2014, Saramango 2015) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ANBL0032 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, à celles de l'isotrétinoïne seule. Elle a été réalisée sur 226 patients atteints d'un neuroblastome à haut risque, âgés de moins de 31 ans au diagnostic. Les sujets devaient avoir un statut de performance de 50 % ou plus selon l'échelle de Karnofsky. Ils devaient avoir terminé la thérapie d'induction, la greffe de cellules souches autologues et la radiothérapie. Une réponse partielle devait être au moins atteinte avant la greffe de cellules souches autologues. De plus, la maladie ne devait pas avoir progressé après la greffe. Une stratification a été effectuée selon la réponse prégreffe, le type de protocole d'induction, le nombre de transplantations de cellules souches autologues et l'infusion de cellules souches purgées ou non purgées. Les patients ont été répartis pour recevoir un des deux traitements suivants. Il est à noter que la durée d'un cycle est de 28 jours.

- Association à base de dinutuximab :
  - Dinutuximab par voie intraveineuse à la dose de 25 mg/m$^2$/jour, pendant quatre jours des cycles 1 à 5;
  - FSC-GM par voie intraveineuse ou sous-cutanée à la dose de 250 µg/m$^2$/jour pendant 14 jours par cycle, des cycles 1, 3 et 5;

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

- IL-2 par voie intraveineuse à la dose de 3 MUI/$m^2$/jour à la semaine 1 et 4,5 MUI/$m^2$/jour à la semaine 2, des cycles 2 et 4;
- Isotrétinoïne par voie orale à la dose de 160 mg/$m^2$/jour pendant 14 jours par cycle, sur 6 cycles.

ou

- Isotrétinoïne par voie orale à la dose de 160 mg/$m^2$/jour pendant 14 jours par cycle, sur 6 cycles.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans événement par les investigateurs. Un événement est défini comme une première rechute, une progression de la maladie, une survenue d'une tumeur maligne secondaire ou un décès. Après la survenue de 61 % des événements attendus en date du 13 janvier 2009, le *Children's Oncology Group* et un comité de surveillance de l'innocuité ont déterminé que l'étude satisfaisait au critère d'arrêt prématuré basé sur la survie sans événement. Tous les patients répartis aléatoirement et recrutés jusqu'à cette date ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. Une analyse exploratoire a été effectuée le 30 juin 2009, car les données provenant de l'analyse primaire se sont révélées compromises. Le seuil de signification prédéfini pour la survie sans événement de l'analyse principale (janvier 2009), est de 0,0108. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la survie sans événement et la survie globale ont été testées selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 2,1 ans, ainsi que ceux de plusieurs mises à jour exploratoires, sont présentés dans le tableau suivant.

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

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude ANBL0032 (Yu 2010 et 2014, Saramango 2015)**

| Paramètre d'évaluation[a] | Dinutuximab/ FSC-GM/IL-2/ Isotrétinoïne (n = 113) | Isotrétinoïne (n 113) | RRI (IC95%), valeur p |
|---|---|---|---|
| **ANALYSE PRIMAIRE DU 13 JANVIER 2009** | | | |
| Survie sans événement sur 2 ans[b] | 66,3 % | 46,4 % | 0,57 (0,37 à 0,89), p = 0,0115[c] |
| Survie sur 2 ans | 86,2 % | 74,5 % | 0,52 (0,30 à 0,92), p = 0,0223[d] |
| **ANALYSE EXPLORATOIRE DU 30 JUIN 2012[e,f]** | | | |
| Survie sans événement sur 2 ans[b] | 67 % | 51 % | nd |
| Survie sur 2 ans | 83 % | 76 % | nd |
| Survie sans événement sur 4 ans | 59 % | 48 % | nd |
| Survie sur 4 ans | 74 % | 59 % | nd |
| **ANALYSE EXPLORATOIRE DE MARS 2014[e]** | | | |
| Survie sans événement sur 2 ans | 67,4 % | 52,3 % | nd |
| Survie sur 2 ans | 84,1 % | 77,4 % | nd |
| Survie sans événement sur 4 ans[b] | 59,3 % | 48,3 % | nd |
| Survie sur 4 ans | 75,1 % | 61,0 % | nd |
| **ANALYSE EXPLORATOIRE DU 1ER JUILLET 2016[e,g]** | | | |
| Survie sans événement sur 5 ans[b] | 56,3 % | 46,1 % | p = 0,1136 |
| Survie sur 5 ans | 73,2 % | 56,4 % | p = 0,0543 |

FSC-GM : Facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; IL-2 : Interleukine-2; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Résultat estimé, exprimé en probabilité de survie.
b Temps entre la répartition aléatoire et la date de la survenue de l'un de ces événements : première rechute, progression de la maladie, survenue d'une tumeur maligne secondaire ou décès.
c Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,0108.
d Le résultat obtenu est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.
e Les résultats obtenus sont exploratoires et non ajustés pour la multiplicité des analyses.
f Le nombre de patients est de 114 chacun des groupes.
g Le nombre de patients dans le groupe recevant l'association est de 110 et celui du groupe recevant l'isotrétinoïne est de 113.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est de bonne qualité.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs. Une étude à double insu aurait été difficilement réalisable, en raison de la complexité des schémas posologiques des différents traitements et des effets indésirables propres au dinutuximab et à l'IL-2.
- Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans événement. Il s'agit d'un paramètre d'évaluation jugé pertinent dans le contexte d'un traitement d'entretien du neuroblastome.
- La stratification a été effectuée selon des éléments considérés comme appropriés.
- Le plan statistique est adéquat pour évaluer la survie sans événement et la survie globale.

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

- Le comparateur utilisé est l'isotrétinoïne seule. Étant donné que la valeur thérapeutique de ce dernier n'a jamais été évaluée par l'INESSS, une recension des écrits scientifiques portant sur ce

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

traitement a été réalisée afin de l'apprécier. Trois études ont été retenues pour son évaluation : une étude de phase III (Matthay 1999, 2009 et 2014), une étude rétrospective (Park 2010) et une étude en contexte d'utilisation en vie réelle (Radhakrishnan 2018). Une revue systématique de Cochrane a aussi été répertoriée (Peinemann 2015 et 2017). L'INESSS est d'avis que ce traitement n'est pas moins efficace que l'absence de traitement. En l'absence d'autres options thérapeutiques, il est considéré comme un comparateur acceptable en neuroblastome à haut risque.

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient tous âgés de 15 ans ou moins, avec une grande proportion de patients de 18 mois ou plus (96 %); l'âge moyen est de 4,1 ans. La plupart des sujets étaient atteints d'un neuroblastome de stade International Neuroblastoma Staging System (INSS) de 4 (85 %). Une forte proportion de patients avait obtenu une très bonne réponse partielle avant la greffe de cellules souches (42 %); 92 % des sujets ont reçu une seule greffe.
- Un léger débalancement est noté quant aux caractéristiques suivantes : le stade INSS, le statut N-myc proto-oncogene protein (MYCN), la ploïdie tumorale et le nombre de greffes reçues. Ce sont des facteurs pronostics qui auraient pu favoriser le groupe dinutuximab. Or, selon les experts consultés, le débalancement n'est pas suffisant pour compromettre l'interprétation des résultats.
- Somme toute, la population est représentative de celle qui est traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Il est à noter qu'aucune étude n'a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'association FSC-GM/IL-2/isotrétinoïne (sans dinutuximab). De surcroit, la plus récente mise à jour d'une étude non randomisée rétrospective évaluant l'efficacité du dinutuximab seul pour le traitement du neuroblastome à risque élevé a révélé que le dinutuximab seul n'a aucun avantage par rapport à une chimiothérapie (Simon 2011). Toutefois, le schéma posologique du dinutuximab ainsi que la population de cette étude diffèrent légèrement de ceux de l'étude ANBL0032. Aussi, la molécule de dinutuximab étudiée dans l'essai ANBL0032 n'est pas la même que celle commercialisée au Canada. Une dose différente est d'ailleurs recommandée (25 mg/m$^2$/jour contre 17,5 mg/m$^2$/jour). Toutefois, selon Santé Canada, les résultats de l'étude DIV-NB-201 ont démontré la bioéquivalence entre les deux produits à ces doses.

<u>Efficacité</u>

Les résultats obtenus lors de l'analyse primaire montrent que l'association à base de dinutuximab diminue le risque de survenue d'événements estimé sur deux ans de 43 % par rapport à l'isotrétinoïne seule. Cette diminution est non statistiquement significative, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0108. Une analyse *post-hoc* a été demandée par les agences réglementaires aux fins d'ajustement quant à certains paramètres (statut MYCN, ploïdie de l'ADN, histologie de la tumeur). Les résultats concordent avec ceux de l'analyse primaire. L'analyse confirmatoire des données récoltées en juin 2009 est aussi concordante avec l'analyse primaire. En raison de la séquence hiérarchisée, l'analyse de la survie globale est exploratoire. Les résultats suggèrent que le pourcentage estimé de patients en vie sur deux ans est supérieur dans le groupe dinutuximab, et ce, dans les deux analyses effectuées (janvier et juin 2009). Il est à noter que quatre patients qui ont reçu les six cycles d'isotrétinoïne ont ensuite reçu six cycles de l'association à base de dinutuximab (*crossover*). Au moment de l'analyse de janvier 2009, 42 % des sujets ont eu un cancer qui a récidivé, soit 34,5 % dans le groupe dinutuximab et 45,9 % dans

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

le groupe isotrétinoïne. La plupart des récidives se situait au niveau des os (45,7 %) et de la moelle osseuse (40 %).

Une analyse de sous-groupe a été effectuée sur les patients ayant eu une maladie résiduelle après la greffe, qui est un facteur de mauvais pronostic (n = 25). Tous ces patients étaient âgés de 18 mois ou plus au diagnostic et avaient une histologie défavorable. La plupart avait un stade INSS de 4 (92 %), un statut MYCN non amplifié (71 %), une diploïdie (60 %) et une réponse partielle avant la greffe (84 %). Cette analyse révèle que la survie sans événement et la survie estimées sur deux ans sont de 36 et 76 %, respectivement. Bien que l'analyse de ces données dans cette sous-population soit non comparative et exploratoire, les résultats obtenus sont jugés cliniquement importants.

Les analyses subséquentes effectuées en 2012, 2014 et 2016, basées sur des données encore immatures pour le groupe dinutuximab, suggèrent que la survie sans événement et la survie globale sont supérieures avec l'association dinutuximab. Puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ces analyses supplémentaires sont exploratoires. Il est à noter qu'il semble y avoir une diminution de l'effet de l'association dinutuximab dans le temps. Il existe une incertitude de l'effet de l'association à base de dinutuximab à long terme, en raison de la nature exploratoire des analyses effectuées.

Innocuité

L'association à base de dinutuximab est associée une toxicité importante. Les effets indésirables d'intérêt dans le groupe dinutuximab sont la douleur, le syndrome de fuite capillaire et les réactions d'hypersensibilité. La douleur neuropathique était principalement localisée à l'abdomen. Elle était de grade 3 à 4 chez 52 % des patients du groupe dinutuximab, comparativement à 6 % dans le groupe isotrétinoïne seule. Cette douleur serait associée au dinutuximab, lorsqu'il se lie au glycolipide GD2 localisé sur les nerfs périphériques. Le syndrome de fuite capillaire était présent chez 23 % des patients du groupe dinutuximab, avec une plus grande fréquence aux cycles 2 et 4, où l'IL-2 est administrée. Cet effet indésirable n'a été observé chez aucun sujet du groupe isotrétinoïne. Les réactions d'hypersensibilité étaient de grade 3 à 4 chez 25 % des patients du groupe dinutuximab, en comparaison de 1 % dans le groupe isotrétinoïne, et seraient associées à l'IL-2, bien qu'une prémédication fût administrée afin de prévenir les toxicités anticipées. Aucun renseignement sur la façon dont les effets indésirables ont été gérés n'a pu être répertorié. Il est à noter que davantage de patients du groupe dinutuximab ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables (16 patients contre 4 patients).

Des données d'innocuité ont été récoltées auprès des patients inclus dans l'étude ANBL0032 après l'arrêt de la répartition aléatoire en janvier 2009. Ces patients ont tous reçu l'association à base de dinutuximab. Les effets indésirables fréquemment observés dans cette population sont l'hypotension (67,2 %), l'hypersensibilité (58,6 %), l'urticaire (53,5 %), le syndrome de fuite capillaire (46,8 %), la fièvre (41,7 %), l'anémie (36 %), l'hypokaliémie (33 %) et la douleur (32,8 %).

**Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés ci-après proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

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

Actuellement, le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne est le seul traitement disponible au Québec à ce stade de la maladie. Il est devenu la thérapie standard à la suite de la publication des résultats de l'étude ANBL0032. Même si l'analyse primaire n'est pas parvenue à démontrer une différence statistiquement significative concernant la survie sans progression et bien que l'analyse de la survie globale soit exploratoire, les cliniciens jugent que les gains sont cliniquement significatifs sur ces deux paramètres. Ils mentionnent que la valeur p sur la survie sans progression (0,0115) est proche du seuil prédéfini de signification (0,0108). Ils sont d'avis que le niveau de preuve de cette étude est très rare en pédiatrie et qu'un autre essai serait difficile à faire afin de démontrer que ce gain est bien réel. Selon un expert consulté, ce traitement permet de retarder les récidives et certains patients sont même considérés comme guéris après cinq ans sans rechute.

En pratique, les cliniciens mentionnent que bien que les effets indésirables soient très importants, la mise en place d'une équipe formée et l'administration de la prémédication aident grandement à la prise en charge de la toxicité. Ils précisent que la douleur neuropathique associée au dinutuximab s'estompe dans les 24 heures suivant la fin de la perfusion.

**Perspective du patient**

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

**Besoin de santé**

Le neuroblastome à haut risque représente 40 à 50 % (Cohn, Cole, Santana, Weinstein, Yu 2010) des nouveaux cas diagnostiqués. Ce type de neuroblastome se propage rapidement et est difficile à traiter. Actuellement, ces patients reçoivent une chimiothérapie très agressive en traitement d'attaque, à laquelle les patients répondent bien. Or, il n'est pas rare d'observer des récurrences si le traitement du neuroblastome se limite à l'administration de cette chimiothérapie. Après cinq à six cycles de traitement, une résection de la tumeur peut être tentée. En thérapie de consolidation, une chimiothérapie à haute dose en association avec une autogreffe est par la suite administrée; une radiothérapie est presque toujours nécessaire. Tous ces traitements sont administrés sur une période d'environ neuf mois et leur intensification est limitée par leur toxicité importante. Si le neuroblastome répond bien à ces thérapies, le patient recevait jusqu'à tout récemment le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne en traitement d'entretien. Puisque l'association n'est plus accessible dans le cadre du PAS de Santé Canada et que l'isotrétinoïne seule n'est plus considérée comme un traitement adéquat, le besoin de santé est considéré comme très important.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, est démontrée pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque.

**Motifs de la position unanime**

- L'analyse primaire de l'étude ANBL0032 suggère que le dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, réduit de 43 % le risque de survenue d'événements sur deux ans par rapport à l'isotrétinoïne. Toutefois, cette diminution n'est pas statistiquement

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

significative.

- Une différence semble se dégager au niveau de la survie en faveur de l'association, mais ce résultat est exploratoire.
- En l'absence de données statistiquement significatives pour la survie sans progression et en raison du caractère exploratoire de la survie globale, une incertitude demeure quant au potentiel gain en faveur de l'association et son ampleur. L'INESSS croit toutefois qu'il est plausible d'observer à long terme un bénéfice clinique.
- La toxicité de l'association à base de dinutuximab est très importante comparativement à celle de l'isotrétinoïne seule. Toutefois, la mise en place d'une équipe formée et l'administration de la prémédication aide grandement à la prise en charge des effets indésirables.
- Cette étude soutient seulement une utilisation du dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne.
- Malgré certaines limites de l'étude ANBL0032, compte tenu du fait que ce traitement est actuellement le traitement standard au Québec, le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne comblerait un grand besoin de santé.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 17,5 mg de dinutuximab est de 12 850 $. Le coût du dinutuximab (5 cycles de 28 jours), à raison de 17,5 mg/m$^2$ quotidiennement pendant 4 jours par cycle, est de 257 000 $. Ce coût tient compte de la surface corporelle moyenne présumée d'un enfant (0,65 m$^2$) de l'étude ANBL0032 (Yu 2010). Il est à noter qu'il est le même pour les enfants ayant une surface corporelle ≤ 1 m$^2$.

Le prix d'acquisition, dans les établissements de santé, d'une fiole contenant 22 MUI d'IL-2 est de [redacted] $. Le coût de l'IL-2, à raison de 3 MUI/m$^2$ quotidiennement pendant 4 jours (1$^{re}$ semaine du cycle) et 4,5 MUI/m$^2$ quotidiennement pendant 4 jours (2$^{e}$ semaine du cycle) pendant 2 cycles (cycles 2 et 4), est de [redacted] $.

Le prix d'acquisition, chez un distributeur américain, dans le cadre du PAS de Santé Canada, d'une fiole de 250 mcg de FSC-GM est estimé à [redacted] $ ([redacted] dollars américains). Le coût du FSC-GM, à raison de 250 mcg/m$^2$ quotidiennement pendant 14 jours par cycle, sur 3 cycles (cycles 1, 3 et 5), est de [redacted] $.

Le prix de vente garanti des capsules de 10 mg et 40 mg d'isotrétinoïne est de 0,93 $ et de 1,90 $, respectivement. Le coût de l'isotrétinoïne, à raison de 160 mg/m$^2$ quotidiennement pendant 14 jours par cycle, sur 6 cycles, est de 554 $.

Ainsi, le coût d'un traitement de 6 cycles combinant l'ensemble de ces médicaments est de 276 482 $. Ce coût est largement supérieur à celui de l'isotrétinoïne seule (554 $). Les pertes en médicaments sont considérées dans le calcul des coûts en fonction de la durée de stabilité des produits. Notons que le dinutuximab est disponible en un seul format de fiole à usage unique et qu'il y a peu de patients à traiter, ce qui rend improbable le partage de fiole pour réduire ces pertes.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association à

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

base de dinutuximab comparativement à l'isotrétinoïne seule pour le traitement d'entretien des neuroblastomes à haut risque. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit l'état stable (survie sans événement), l'état d'échec (survie après un événement) et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 100 ans, ce qui correspond à un horizon sur la vie entière des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ANBL0032 (analyse des données de 2009, rapportée par Yu 2010) à partir desquelles une modélisation paramétrique est appliquée sur les cinq premières années;
- présume un seuil de guérison de la maladie appliqué après cinq ans dans l'état stable, indépendamment du traitement reçu. Les patients considérés comme guéris après ce seuil sont réputés avoir un risque de rechute et de décès ainsi qu'une qualité de vie qui s'apparentent à ceux de la population générale, tout en appliquant des décréments pour tenir compte de l'antécédent de neuroblastome;
- intègre des valeurs d'utilité provenant de la documentation scientifique (Barr 1999), obtenues avec l'*Health Utilities Index Mark 3* (HUI-3), chez des patients pédiatriques avec des tumeurs du système nerveux central;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs, notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts indirects en pertes de productivité des parents des patients atteints par la maladie.

Selon le fabricant, le ratio coût-utilité incrémental probabiliste du traitement d'association à base de dinutuximab s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement à l'isotrétinoïne seule. Le ratio coût-utilité incrémental déterministe est de [redacted] $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. De plus, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] et [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Toutefois il a effectué des modifications. Celles ayant le plus d'impact sur l'estimation du ratio coût-utilité incrémental sont les suivantes :

- Coût de traitement : Le fabricant se base sur la surface corporelle moyenne de 0,65 $m^2$ pour établir le coût de traitement. Pour le dinutuximab, en considérant une stabilité de 24 heures, cela implique 1 fiole de 17,5 mg par jour de traitement en incluant les pertes. Toutefois, en tenant compte de la posologie (17,5 mg/$m^2$), les patients d'une surface corporelle > 1 $m^2$ nécessiteront deux fioles par jour de traitement. Étant donné la non-disponibilité des données détaillées de surface corporelle des patients de l'étude ANBL0032 (Yu 2010), la proportion de patients ayant une surface corporelle > 1 $m^2$ a été estimée à 4,5 % à partir des données des fioles du dinutuximab obtenues par les établissements de santé dans le cadre du PAS de Santé Canada. Le coût de traitement de l'association a donc été pondéré pour tenir compte d'une proportion de patients nécessitant l'utilisation de deux fioles par administration (analyse 1a). Deux analyses supplémentaires ont aussi été explorées par l'INESSS. Analyse 1b : analyse de sensibilité selon laquelle le coût du FSC-GM serait augmenté de cinq fois, considérant qu'il est seulement disponible dans le cadre du PAS chez un fournisseur américain et donc, qu'aucun contrôle des

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

coûts n'est possible. Analyse 1c : analyse de sensibilité selon l'hypothèse supposant qu'une fiole de dinutuximab serait utilisée d'une journée à l'autre et que donc seulement trois fioles par cycle seraient nécessaires au lieu de quatre, ce qui diminuerait les pertes.

- Efficacité : Le fabricant utilise les données d'efficacité (survie sans événement et survie globale) de l'analyse de 2009 de l'étude ANBL0032 pour informer l'effet du traitement selon des courbes paramétriques. Considérant le suivi médian de 2,1 ans, l'INESSS juge que les données analysées en 2009 sont empreintes d'incertitudes après les deux premières années, en raison du faible nombre de patients à risque ainsi que du large intervalle de suivi rapporté, soit 4 jours à 6,9 ans. À la demande de l'INESSS, le fabricant a fourni de nouvelles courbes paramétriques basées sur les données de l'analyse de 2014 (suivi de 4 ans). L'ampleur de l'effet de l'association en comparaison de l'isotrétinoïne seule semble être réduite lorsque les données de suivi plus long sont utilisées. La prise en compte de cet élément a un impact important sur le résultat pharmacoéconomique, et ce, en défaveur du traitement à l'étude.
- Ressources et suivi médicaux : L'utilisation des ressources et le suivi associé au traitement et à la maladie ont été modulés par l'INESSS afin de représenter ce qui est fait en pratique au Québec. Les coûts associés à l'hospitalisation, aux soins intensifs et au suivi médical sont jugés sous-estimés et ont été modifiés afin d'être plus représentatifs de ceux observés dans l'un des principaux hôpitaux pédiatriques québécois et des honoraires professionnels des médecins spécialistes. De plus, les coûts d'administration des produits intraveineux ont été retirés, car ceux-ci sont inclus dans les coûts d'hospitalisation.
- Mortalité : Des probabilités de décès différentes de celles retenues par le fabricant ont été intégrées dans l'analyse, compte tenu d'études jugées plus représentatives. Ces probabilités sont différentielles pour ce qui est de l'état stable (appliquées après le seuil de guérison) et de l'état d'échec.
  - Pour ce qui est de l'état stable : L'INESSS retient la même approche générale que celle du fabricant, c'est-à-dire calculées à partir des tables de survie canadiennes. Toutefois, le ratio de mortalité appliqué pour prendre en compte le risque additionnel d'avoir un antécédent de neuroblastome a été basé sur une publication du *Childhood Cancer Survivor Study* (Laverdière 2009) réalisée aux États-Unis et au Canada.
  - Pour ce qui est de l'état d'échec : La probabilité de décès retenue est basée sur les résultats d'une étude portant sur un traitement à base d'irinotécan et de témozolomide pour le neuroblastome réfractaire ou récidivant (Mody 2017), ce qui correspond à la pratique actuelle en cas d'échec, selon les experts consultés.

Des limites ont été relevées, notamment :

- Pertes de productivité : Le fabricant inclut des pertes de productivité des parents au cours de la première année dans l'état stable et dans l'état d'échec, indépendamment du traitement reçu. Il a été jugé par l'INESSS que les pertes de productivité des parents pourraient être d'ampleur plus importante avec le dinutuximab étant donné que le patient est hospitalisé plusieurs jours par cycle. Cela n'est pas considéré dans l'analyse. Le ratio pourrait alors être supérieur à celui présenté.
- Effets indésirables : L'impact sur la qualité de vie et les coûts de prise en charge des effets indésirables ne sont pas captés adéquatement dans l'analyse. L'effet délétère de l'administration du dinutuximab et de l'IL-2 est mal valorisé dans le temps et certains coûts de gestion des effets indésirables semblent surestimés, tandis que d'autres, sous-estimés. Toutefois, cela a peu

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

d'impact sur les résultats considérant que le temps de traitement ainsi que les effets indésirables sont restreints dans le temps.

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association à base de dinutuximab à l'isotrétinoïne seule pour le traitement d'entretien des neuroblastomes à haut risque**

| **Perspective sociétale** | **ΔAVG** | **ΔQALY** | **ΔCoût** ($) | **RCUI** ($/QALY gagné) |
|---|---|---|---|---|
| **FABRICANT** | | | | |
| SCÉNARIO DU FABRICANT | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **INESSS** | | | | |
| PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b] | | | | |
| 1. Coût de traitement | | | | |
| 1a. Pondération selon la proportion de SC > 1 $m^2$ | 6,43 | 4,72 | 331 864 | 70 375 |
| 1b. Coût plus élevé du FSC-GM | 6,43 | 4,72 | 390 036 | 82 711 |
| 1c. Trois fioles de dinutuximab par patient par cycle | 6,43 | 4,72 | 256 822 | 54 462 |
| 2. Efficacité | 3,84 | 2,74 | 319 803 | 116 815 |
| 3. Ressources et suivi médicaux | 6,43 | 4,72 | 341 981 | 72 521 |
| 4. Mortalité | 6,91 | 5,08 | 317 800 | 62 568 |
| SCÉNARIO DE BASE | | | | |
| 1a+2+3+4 | 4,15 | 2,96 | 357 000 | 120 501[c,d] |
| BORNE INFÉRIEURE | | | | |
| 1c+2+3+4 | 4,15 | 2,96 | 282 443 | 95 335 |
| BORNE SUPÉRIEURE | | | | |
| 1a+2+3 | 3,84 | 2,74 | 356 271 | 130 136 |
| ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES | La probabilité est de :<br>4 % que le ratio soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de<br>37 % qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné. | | | |

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; FSC-GM : Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SC : Surface corporelle.

a Le RCUI probabiliste s'établit à [redacted] $/QALY gagné.

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

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur le résultat : le RCUI selon une perspective MSSS est de 120 226 $/QALY gagné. Toutefois, l'INESSS est d'avis que les coûts indirects, notamment les pertes de productivité des parents, n'ont pas été adéquatement considérés; le ratio pourrait alors être supérieur à celui présenté.

d Lorsque le coût du FSC-GM est augmenté (1b), le résultat passe de 120 501 à 140 012 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 120 501 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 95 335 à 130 136 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de 4 % et 37 %, respectivement.

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

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

Les bénéfices du dinutuximab en traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque sont reconnus pourvu qu'il soit administré en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne. Or l'INESSS est préoccupé par le fait que le FSC-GM n'est pas commercialisé au Canada. Les hôpitaux canadiens s'approvisionnent chez un distributeur américain. Il ne peut être substitué par le filgrastim en raison de l'absence de données.

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du dinutuximab en association avec l'IL-2, le FSC-GM et l'isotrétinoïne pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque a été soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Nombre de cas incidents de neuroblastome au Canada (2009 à 2013) | 380 | 380 |
| Nombre de décès (2009 à 2013) | 68 | s. o. |
| Nombre de cas incidents de neuroblastome au Canada, annuellement | 78 | 76 |
| Nombre de cas incidents de neuroblastome au Québec, annuellement | [redacted] | 17 |
| Croissance annuelle de la population | 1,2 % | 1 % |
| Proportion de cas à haut risque | [redacted] % | 50 % |
| Pourcentage de patients qui auraient au moins atteint une réponse partielle dans le cadre d'une thérapie antérieure de première ligne, multiagents et multimodale | s. o. | 80 % |
| Nombre de patients admissibles au traitement (3 ans) | [redacted], [redacted] et [redacted] | 7, 7 et 8 |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENT COMPARATEUR** | | |
| Parts de marché du traitement d'association à base de dinutuximab | [redacted] % | 100 % |
| Provenance de ses parts de marché | Isotrétinoïne seule | Isotrétinoïne seule |
| **COÛTS DES TRAITEMENTS** | | |
| Coût moyen par patient recevant de l'isotrétinoïne seule | [redacted] $ | 444 $ |
| Coût moyen par patient recevant le traitement d'association à base de dinutuximab | [redacted] $ (dont [redacted] $ pour le dinutuximab) | 270 744 $ (dont 251 904 $ pour le dinutuximab) |

s. o. : Sans objet; SC : Surface corporelle.

Selon le fabricant, lorsqu'on retient seulement les coûts des médicaments, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted]$ est estimé sur le budget des établissements de santé, celui-ci permettant le traitement de [redacted] patients.

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

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté quelques modifications, notamment :

- Population admissible au traitement : À l'inverse du fabricant, l'INESSS n'a pas réduit du nombre de décès rapportés le nombre de patients incidents. Bien qu'il soit possible qu'un patient décède entre le diagnostic et l'amorce du traitement d'entretien, cette situation est jugée peu probable et cette méthode pourrait sous-estimer le nombre de patients. L'INESSS a intégré une hypothèse additionnelle, à partir de la documentation scientifique et de l'avis d'experts, à savoir qu'environ 20 % des patients ne seraient pas admissibles au traitement, car ceux-ci ne correspondraient pas à l'indication reconnue. En effet, certains patients pourraient ne pas atteindre au moins une réponse partielle dans le cadre d'une thérapie antérieure de première ligne, multiagents et multimodale. De plus, le nombre de cas incidents au Canada (380 cas) est rapporté sur 5 ans (de 2009 à 2013) et non 4 ans, comme considéré par le fabricant; l'INESSS a donc divisé ce chiffre par 5 pour estimer le nombre de cas annuels. Ces modifications, dans l'ensemble, ont comme impact de diminuer le nombre de patients admissibles.
- Coûts des traitements : L'INESSS a intégré les coûts des traitements en fonction du scénario de base retenu dans le modèle pharmacoéconomique. Cette méthode prend en compte les arrêts de traitements; cela réduit légèrement le résultat de l'impact budgétaire.

**Impacts budgétaires de l'inscription d'Unituxin[MC] en association avec l'isotrétinoïne, l'interleukine-2 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages, pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| Établissements[a] | 1 895 205 $ | 1 895 205 $ | 2 165 948 $ | 5 956 358 $ |
| Nombre de personnes | 7 | 7 | 8 | 22 |
| **IMPACT NET** | | | | |
| Établissements | 1 895 205 $ | 1 895 205 $ | 2 165 948 $ | 5 956 358 $ |
| RAMQ[b] | -3 692 $ | -3 692 $ | -4 219 $ | -11 603 $ |
| Total | 1 891 513 $ | 1 891 513 $ | 2 161 729 $ | 5 944 755 $ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c] | | | 4 873 383 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d] | | | 6 768 588 $ |

a L'impact brut concerne le coût du dinutuximab en association avec l'isotrétinoïne, l'interleukine-2 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages. Lorsque seul le coût d'acquisition du dinutuximab est considéré, l'impact brut sur 3 ans est de 5 541 897 $.

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 proportion plus faible de patients avec un neuroblastome à haut risque (40 %). Le nombre de patients admissibles au traitement est alors estimé à 6 au cours de chacune des 3 prochaines années.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une méthode alternative d'estimation du nombre de patients, à partir des données du Programme d'accès spécial de Santé Canada en place depuis 2015. Le nombre de patients admissibles au traitement est alors estimé à 8, 8 et 9 au cours des 3 prochaines années.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 6 M$ viendraient s'ajouter au budget des établissements de santé suivant l'inscription du dinutuximab en association. Lorsqu'on prend en compte le fait que les établissements de santé couvraient déjà les coûts de l'isotrétinoïne, de l'IL-2 et du FSC-GM, l'impact budgétaire net sur trois ans serait d'environ 5,5 M$. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 22 patients seraient traités au cours des 3 prochaines années.

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

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

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'Isotrétinoïne, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque, si certaines conditions sont remplies.

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

**Motifs de la position unanime**

- L'analyse primaire de l'étude ANBL0032 suggère que le dinutuximab, en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, réduit de 43 % le risque de survenue d'événements à deux ans par rapport à l'isotrétinoïne. Toutefois, cette diminution n'est pas statistiquement significative.
- Il semble y avoir une différence de survie en faveur de l'association, mais ce résultat est exploratoire.
- En l'absence de données statistiquement significatives pour la survie sans progression et en raison du caractère exploratoire de la survie globale, une incertitude demeure quant au potentiel gain en faveur de l'association et son ampleur. L'INESSS croit toutefois qu'il est plausible d'observer à long terme un bénéfice clinique.
- La toxicité de l'association à base de dinutuximab est très importante comparativement à celle de l'isotrétinoïne seule. Toutefois, la mise en place d'une équipe formée et l'administration de la prémédication aide grandement à la prise en charge des effets indésirables.
- Malgré certaines limites de l'étude ANBL0032, compte tenu du fait que ce traitement est actuellement le traitement standard au Québec, accessible jusqu'à dernièrement par le PAS, le dinutuximab en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne comblerait un grand besoin de santé.
- Les bénéfices du dinutuximab en traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque sont reconnus pourvu qu'il soit administré en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne. Or l'INESSS est préoccupé par le fait que le FSC-GM n'est pas commercialisé au Canada.
- Comparativement à l'isotrétinoïne seule, le ratio coût-utilité différentiel du traitement d'association à base de dinutuximab est jugé élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts supplémentaires de 6 M$ sur le budget des établissements de santé sont attendus au cours des trois années suivant l'inscription du dinutuximab en association.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Unituxin[MC], en association avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'isotrétinoïne, pour le traitement d'entretien du neuroblastome à haut risque, constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si l'IL-2 est inscrite sur la liste et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

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

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix du dinutuximab réduit de 847 $/QALY gagné le ratio coût-utilité incrémental et de 55 419 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.

Proleukin[MC]

L'INESSS recommande l'inscription d'Unituxin[MC], notamment en association avec l'IL-2. Or cette dernière n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'inscription de l'IL-2 est donc un prérequis à l'inscription du dinutuximab

L'indication reconnue proposée est la suivante :

- pour le traitement des enfants et adolescents atteints d'un neuroblastome à haut risque, selon l'indication reconnue pour le dinutuximab.

Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (FSC-GM)

L'INESSS recommande l'inscription d'Unituxin[MC], notamment en association avec le FSC-GM. Or ce médicament n'est actuellement pas commercialisé au Canada. En vertu de l'article 116 de la Loi sur la santé et les services sociaux, l'INESSS ne peut recommander à la ministre son inscription. À cet effet, les établissements devront faire une demande de nécessité médicale particulière afin d'obtenir le FSC-GM. Advenant sa commercialisation, il devrait être inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'indication reconnue proposée est la même que celle de Proleukin[MC].

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Barr RD, Simpson T, Whitton A, et coll.** Health-related quality of life in survivors of tumours of the central nervous system in childhood – A preference-based approach to measurement in a cross-sectional study. Eur J Cancer 1999;35(2):248–55.
- **Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et coll.** The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: An INRG task force report. J Clin Oncol 2009;27(2):289-97.
- **Cole KA et Maris JM.** New strategies in refractory and recurrent neuroblastoma: translational opportunities to impact patient outcome. Clin Cancer Res 2012;18(9):2423-8.
- **Santana VM, Furman WL, McGregor LM**. Disease control intervals in high-risk neuroblastoma. Cancer 2008;112(12):2796-801.
- **Howlader N, Noone AM, Miller D, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). 2012; Available from: Diponible à: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/results_merged/sect_29_childhood_cancer_iccc.pdf
- **Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, et coll.** Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: A report from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst 2009;101:1131–40.
- **Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et coll.** Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med 1999;341(16): 1165-73.
- **Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et coll.** Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cisretinoic acid: a children's oncology group study. J Clin Oncol 2009;27(7):1007-13.



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

- **Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et coll.** "ERRATA". Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. J Clin Oncol 2014; 32(17): 1862-63.
- **Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, et coll.** Irinotecan–temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:946–57.
- **Park JR, Villablanca JG, London WB, et coll.** Outcome of high-risk stage 3 neuroblastoma with myeloablative therapy and 13-cis-retinoic acid: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009;52(1):44-50.
- **Peinemann F, van Dalen EC, Kahangire DA, et coll.** Retinoic acid post consolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous hematopoietic stemcell transplantation (Review). Cochrane Database Syst Rev 2015;1:CD010685.
- **Peinemann F, van Dalen EC, Enk H, et coll.** Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stemcell transplantation (Review). Cochrane Database Syst Rev 2017;8:CD010685.
- **Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, et coll.** Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. J Clin Oncol 2015;33(27):3008-17.
- **Radhakrishnan V, Raja A, Dhanushkodi M, et coll.** Real world experience of treating neuroblastoma: experience from a tertiary cancer centre in India. Indian Pediatr 2019;86(5):417-26.
- **Saramango P, Simmonds M, Biswas M, et coll.** Dinutuximab for treating high-risk neuroblastoma: A Single Technology Appraisal. CRD and CHE Technology Assessment Group, 2015.
- **Simon T, Hero B, Faldum A, et coll.** Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. BMC Cancer 2011;11(1):21.
- **Smith V et Foster J.** High-risk neuroblastoma treatment review. Children (Basel) 2018; 5(9).
- **Tolbert VP et Matthay KK**. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. Cell Tissue Res 2018;372(2):195-209.
- **Weinstein JL, Katzenstein HM et Cohn SL.** Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. Oncologist 2003;8(3):278-92.
- **Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak F et coll.** Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 2010; 363(14): 1324-34.
- **Yu A, Gilman A et Ozkaynak M.** Update of outcome for high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of chimeric anti-GD2 antibody (ch14. 18)+ GM-CSF/IL2 immunotherapy in 1st response: a Children's Oncology Group study. Abrégé présenté au congrès Advances in Neuroblastoma Research, 13-16 mai 2014, Cologne.

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

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

## XALKORI[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules
## Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Xalkori
**Dénomination commune :** Crizotinib
**Fabricant :** Pfizer
**Forme :** Capsule
**Teneurs :** 200 mg et 250 mg

### Inscription – Avec conditions

**RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Xalkori[MC] pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique ROS1-positif (ROS1+), si les conditions suivantes sont respectées.

**Conditions**

- Médicament d'exception;
- Introduction du test diagnostic compagnon;
- Atténuation du fardeau économique.

**Indication reconnue pour le paiement**

♦ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique, chez les personnes :

- dont la tumeur présente un réarrangement du gène ROS1;
  et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

**À l'intention du public**

Le crizotinib (Xalkori[MC]) est un traitement ciblé pour le cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique qui présente un réarrangement du gène ROS1. Cette caractéristique rare se retrouve chez environ 1 à 2 % des patients. À ce stade de la maladie, le traitement vise à ralentir la progression de la maladie et à maintenir la qualité de vie, mais ne permet pas de la guérir. Actuellement, les patients reçoivent une chimiothérapie ou une immunothérapie.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du crizotinib repose sur trois petites études non comparatives. Le pourcentage de patients qui obtiennent une réponse tumorale est important et la durée de la réponse est prolongée. Les résultats sont similaires entre les études. Les principaux effets indésirables sont des troubles visuels, de la diarrhée et des nausées. Ceux-ci peuvent être gérés par des diminutions des doses ou des traitements de soutien. Le crizotinib est une nouvelle option de traitement pour ces patients et répondrait à un besoin de santé.

Le coût de traitement de Xalkori[MC] est élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) peut difficilement être évalué compte tenu de la pauvreté des données cliniques comparatives disponibles par rapport aux chimiothérapies actuellement utilisées. Par ailleurs, il est estimé qu'au cours des trois premières années suivant son inscription, son remboursement entraînerait des dépenses d'environ 2,3 millions de dollars sur le budget de la RAMQ pour le traitement de 45 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre de rembourser Xalkori[MC], à la condition que son utilisation soit encadrée par une indication reconnue, que le test diagnostic compagnon soit disponible et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique.

# Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le crizotinib est un inhibiteur sélectif de première génération de la tyrosine kinase (ITK) ROS1 (proto-oncogène 1 c-ROS), ALK (kinase du lymphome anaplasique) et MET (proto-oncogènes c-MET). Le crizotinib agit en inhibant de façon compétitive la fixation de l'ATP (adénosine triphosphate) au site de liaison de la tyrosine kinase, ce qui inactive sa cible (ALK, ROS1 ou MET) et entraîne l'apoptose des

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

cellules tumorales. Il s'administre par voie orale et pénètre peu au niveau de système nerveux central. Il est indiqué « en monothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique ROS1-positif. » Il s'agit de la première évaluation de Xalkori[MC] par l'INESSS pour cette indication.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

**Contexte de la maladie**

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2017, 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CPNPC représente 85 % des cancers du poumon. Le taux de survie à 5 ans est de 17 %, tous stades confondus. Le réarrangement ROS1 est rare; environ 1 à 2 % des tumeurs le présente. Le CPNCP ROS1+ est plus fréquent, chez des patients plus jeunes, non-fumeurs et dont le cancer est d'histologie adénocarcinome, que d'autres types de cancer du poumon (Domblides 2017, Takeuchi 2012, Lin 2017, Joshi 2019). L'évolution naturelle et le pronostic du CPNPC ROS1+ sont peu documentés, tout comme l'efficacité des traitements actuels. Toutefois, ces patients semblent avoir un meilleur pronostic que ceux atteints d'autres sous-types de CPNPC (Joshi, Gandhi 2018, Mazieres 2018, Lim 2017).

Au Québec, la recherche de cette anomalie génétique n'est pas d'emblée effectuée chez tous les patients ayant un CPNPC puisqu'elle n'est pas introduite dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Puisque le statut ROS1 n'est pas connu pour l'ensemble des patients dès le diagnostic, il est possible que certains patients reçoivent une immunothérapie ou une chimiothérapie. Au Québec, la majorité des patients connus ROS1+ couverts par la RAMQ reçoivent le crizotinib dans le cadre de la mesure du patient d'exception ou peuvent être recrutés dans un protocole de recherche clinique. Ce médicament est actuellement la seule thérapie ciblée indiquée au Canada pour le CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+.

**Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études EUCROSS (Michels juin 2019 et Michels juillet 2019), PROFILE 1001 (Shaw 2014 et 2019) et OxOnc (Wu 2018) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude EUCROSS

L'étude EUCROSS est un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+. Les 34 sujets inclus dans l'étude devaient notamment avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 à 2, ne devaient pas avoir reçu de traitement ciblant le réarrangement ALK ou ROS1, ni avoir des métastases cérébrales symptomatiques. Le crizotinib était administré par voie orale à raison d'une dose biquotidienne de 250 mg. À la progression de la maladie, le traitement pouvait être poursuivi à la discrétion de l'investigateur si un bénéfice était anticipé. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration pouvait être interrompue ou la dose réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective (RTO) évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009). L'hypothèse nulle est une RTO inférieure

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

ou égale à 20 %. Les principaux résultats de l'analyse *per protocole*, obtenus après un suivi médian de 20,6 mois, sont présentés dans le tableau suivant. Cette analyse porte sur les 30 patients ayant au moins une évaluation valide après le recrutement et n'ayant pas de déviations majeures au protocole.

**Principaux paramètres d'efficacité de l'étude EUCROSS (Michels juillet 2019)**

| Paramètre d'efficacité | Crizotinib n = 30[a] | |
|---|---|---|
| | Évaluation selon les investigateurs (IC95 %) | Évaluation selon le comité indépendant (IC95 %) |
| Réponse tumorale objective[b] | 70,0 % (50,6 à 85,3) | 73,3 % (54,1 à 87,7) |
| Réponse complète | 0 % (nd) | 0 % (nd) |
| Réponse partielle | 70,0 % (nd) | 73,3 % (nd) |
| Durée médiane de réponse | 19,0 mois (9,1 à non atteinte)[c] | 19,0 mois (8,3 à non atteinte)[d] |
| Survie sans progression | 20,0 mois (10,1 à non atteinte) | 20,0 mois (9,6 à non atteinte) |

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

a Selon l'analyse *per protocole*.

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

c Évaluée sur 21 sujets.

d Évaluée sur 22 sujets.

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

- Bien qu'il s'agisse d'une étude de phase II, soit de faible niveau de preuve, la qualité méthodologique est bonne. Il y a peu de déviations majeures au protocole et aucune perte au suivi.
- L'absence de comparateur ne permet pas d'évaluer l'ampleur de l'effet, d'autant moins que l'efficacité des traitements alternatifs est peu documentée dans la littérature. Cependant, les experts mentionnent qu'il aurait été difficile de réaliser une étude comparative, en raison de la faible prévalence de ce type de cancer.
- Le nombre de sujets inclus est considéré comme petit. Cela s'explique par la rareté de la maladie.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base sont bien détaillées. Les patients sont d'un âge médian de 56 ans, 68 % sont non-fumeurs, 91 % ont un adénocarcinome et 21 % ont des métastases cérébrales asymptomatiques au diagnostic. Selon les experts, la population étudiée semble somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, même si la population de l'étude est exclusivement européenne. Toutefois, 21 % ont reçu le crizotinib en première intention de traitement, ce qui est moindre que l'utilisation anticipée au Québec.
- La RTO est un paramètre d'évaluation adéquat pour une étude de phase II. Une analyse de sensibilité comparant l'évaluation des issues par un comité indépendant a été réalisée, ce qui rassure les experts. Toutefois, les imageries cérébrales et osseuses n'ont pas été effectuées systématiquement, ce qui peut retarder le moment où la progression est objectivée, d'où un biais potentiel.
- La durée du suivi est adéquate pour le paramètre d'évaluation principal, mais courte pour l'appréciation des paramètres d'évaluation secondaires.
- L'hypothèse nulle est non contraignante considérant la réponse observée dans des études antérieures (Shaw 2014, Mazières 2015).

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

Le pourcentage de patients qui obtient une RTO est considéré comme statistiquement significatif puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance dépasse l'hypothèse nulle, soit 20 %. De plus, l'ampleur est jugée cliniquement significative par les experts, malgré l'absence de réponse complète, puisque le pourcentage de patients semble être plus important que celui attendu avec les autres traitements. L'absence d'étude comparative limite toutefois l'appréciation de ce résultat. Les résultats selon le comité indépendant sont concordants avec ceux des investigateurs. Il s'agit cependant d'une analyse de sensibilité. Dans des analyses de sous-groupe *post hoc*, et donc considéré comme exploratoires, le taux de RTO est similaire entre les patients ayant reçu du crizotinib en première ou deuxième intention de traitement comparativement à ceux l'ayant reçu en troisième intention ou plus. Cela documente l'usage en première intention envisagé au Québec. La durée de la réponse et celle de la survie sans progression sont jugées prolongées. Aucune information sur les traitements subséquents n'est disponible, ce qui limite l'interprétation des résultats de survie globale.

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables sont des changements de la vision (65 %), la diarrhée (56 %), l'œdème (50 %), la bradycardie (47 %) et les nausées (41 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 27 % des sujets. Des arrêts de traitement temporaires ou permanents ont été nécessaires chez 50 % et 9 % des patients, respectivement, alors de 53 % ont vu leur dose réduite. De l'avis des experts, le profil d'innocuité est plus favorable que celui d'une chimiothérapie incluant un sel de platine.

Les données de qualité de vie sont issues des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30) et *Supplementary lung cancer Module 13 items* (LC-13) qui sont des outils reconnus et validés. Bien que la qualité de vie ne se soit pas détériorée en cours du traitement, ces résultats sont jugés peu informatifs en raison du devis ouvert et de l'absence de comparateur.

Une mise à jour des données de l'étude EUCROSS (Michels juin 2019) montre que la réponse se maintient. Après un suivi médian de 44,9 mois, la médiane de la survie sans progression est similaire (19,4 mois; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 10,1 à 31,2 mois), mais celle de la survie globale n'est toujours pas atteinte. Le pourcentage de patients en vie à 24 mois est de 66 % (IC95% : 48,3 à 82,9). Aucune information supplémentaire n'est disponible sur l'innocuité ou la qualité de vie.

<u>Étude PROFILE 1001</u>

Il s'agit d'un essai de phase I/II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+. L'étude comprend une phase de recherche de dose et une phase d'évaluation de la dose. Seuls les résultats de cette dernière sont rapportés. Les 50 sujets inclus dans l'étude devaient avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 à 2 (selon certaines conditions) et pouvaient avoir des métastases cérébrales si elles étaient considérées comme stables. La posologie du crizotinib, les modalités de diminution des doses et d'arrêt à la progression sont les mêmes que celles de l'étude EUCROSS.

Le paramètre d'évaluation principal est la RTO évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST v1.0 (Therasse 2000); elle n'était pas confirmée par un comité indépendant. Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve et de faible qualité méthodologique en raison du devis ouvert, de l'absence

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

de comparateur, d'un nombre élevé de déviations majeures et d'amendements au protocole. Le pourcentage de patients présentant des métastases cérébrales au début de l'étude n'est pas documenté et seulement 14 % des sujets ont reçu le crizotinib en première intention de traitement. Le pourcentage de patients avec une RTO est de 72 %, y compris 6 % de réponse complète. Le taux de RTO est statistiquement significatif puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance dépasse l'hypothèse nulle, soit 10 %. De plus, elle est jugée cliniquement significative. La durée de la réponse et de la survie sans progression sont jugées prolongées (17,6 mois et 19,2 mois, respectivement). La médiane de survie globale n'est pas atteinte après un suivi médian de 16,4 mois et le pourcentage de patients en vie à 12 mois est de 85 %.

La nature et la fréquence des effets indésirables sont comparables à ceux de l'étude EUCROSS, hormis les changements de la vision, qui semblent plus fréquents (82 %). Des arrêts de traitement temporaires ou permanents ont été nécessaires chez 24,5 % et 1,9 % des patients, respectivement. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans le cadre de cette étude.

Dans la mise à jour des données de l'étude PROFILE 1001 (Shaw 2019), trois sujets issus d'une cohorte ALK-, dont le statut ROS1+ a été déterminé rétrospectivement, s'ajoutent aux 50 sujets initialement inclus dans l'étude. La réponse tumorale chez ces trois patients a été évaluée selon un critère différent de celui des autres patients (RECIST v1.1) et le délai entre les évaluations était plus rapproché. Après un suivi médian de 62,6 mois, la durée médiane de la réponse pour l'ensemble des répondants est de 24,7 mois (IC95 % 15,2 à 45,3). La médiane de survie sans progression est de 19,3 mois (IC95 % 15,2 à 39,1) et elle est de 51,4 mois (IC95 % 29,3 à non atteinte) pour la survie globale. Aucun nouveau signal quant à l'innocuité n'est observé.

<u>Étude OxOnc</u>
Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique à devis ouvert et sans comparateur, ayant le même but que les études EUCROSS et PROFILE 1001. Les 127 sujets, tous d'origine asiatique, devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et avoir reçu au plus trois traitements systémiques contre la maladie au stade métastatique. Ils étaient exclus s'ils avaient des métastases cérébrales symptomatiques ou s'ils avaient reçu un traitement ciblant le réarrangement ALK ou ROS1. Il n'y a pas d'évidence dans la littérature que l'origine ethnique influence la réponse au traitement et c'est pourquoi l'INESSS a pu considérer cette étude malgré le fait que la population traitée au Québec serait majoritairement caucasienne. La posologie du crizotinib, les modalités de diminutions de doses et d'arrêt de traitement à la progression sont les mêmes que celles des deux études précédentes.

Le paramètre d'évaluation principal est la RTO évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST v1.1. L'hypothèse nulle était une RTO inférieure ou égale à 30 %. Bien que cette étude inclue un nombre important de patients, il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve en raison du devis ouvert et de l'absence de comparateur. Le taux de RTO est de 71,7 % (IC95 % : 63,0 à 79,3), la durée de la réponse est de 19,7 mois (IC95 % : 14,1 à non atteinte), la survie sans progression médiane est de 15,9 mois (IC95 % : 12,9 à 24,0) et la survie globale médiane est de 32,5 mois (32,5 à non atteinte). L'innocuité est comparable à celle observée dans les autres études. Les résultats de qualité de vie sont peu informatifs en raison du devis ouvert et de l'absence de comparateur.

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

**Perspective du clinicien**
Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu trois lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Bien que le niveau de preuve actuellement disponible pour l'utilisation du crizotinib ou des traitements alternatifs pour le CPNPC ROS1+ soit faible, les cliniciens jugent que les taux de RTO obtenus dans les essais cliniques sont cliniquement significatifs et que la durée de la réponse est prolongée avec le crizotinib. De plus, les résultats des différentes études sont concordants, ce qui les rassure. Ainsi, le crizotinib devient le traitement de choix dès que le réarrangement ROS1+ est détecté, et ce, peu importe l'intention de traitement. Pour les cliniciens, un essai clinique comparatif serait difficile à réaliser, en raison de la rareté de cette altération génétique. Ils jugent que le crizotinib a un profil d'innocuité favorable par rapport à celui des chimiothérapies comprenant un sel de platine et probablement favorable à celui de l'immunothérapie, car les effets indésirables de type immun sont rares mais significatifs.

Les cliniciens rapportent que l'accessibilité au test diagnostic compagnon est actuellement restreinte au Québec, car non introduite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, ce qu'ils déplorent. S'ils avaient l'opportunité d'être testés, et s'ils savaient qu'ils étaient ROS1+, les patients pourraient recevoir un traitement ciblé tel que le crizotinib par le biais d'une autre mesure que le régime public d'assurance médicament, notamment dans le cadre d'un protocole de recherche clinique.

**Perspective du patient**
Pendant l'évaluation du crizotinib, l'INESSS a reçu des lettres de l'association pulmonaire du Québec et de Cancer pulmonaire Canada.

Ces associations expriment l'importance de rendre accessibles les traitements novateurs en cancer du poumon dans le but d'offrir aux patients le plus d'options possible. Elles dénoncent l'absence de remboursement des thérapies ciblées pour les patients atteints d'un CPNPC ROS1+. Elles mentionnent que la chimiothérapie interfère davantage avec les activités quotidiennes et la qualité de vie des patients que les thérapies ciblées prisent par voie orale. En plus des effets indésirables non négligeables, la chimiothérapie nécessite parfois plus de visites à l'hôpital et celles-ci sont de plus longue durée que pour le traitement au crizotinib. Le CPNPC ROS1+ touche des patients plus jeunes que ceux atteints d'autres types de cancer du poumon. Les répercussions sur la famille et la productivité sont importantes. Comme dans d'autres types de cancer, la vie des proches aidants se trouve aussi affectée. De plus, ces associations demandent que le test diagnostic compagnon soit accessible dans un délai acceptable.

**Besoin de santé**
Le traitement du CPNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique est un traitement à visée palliative, qui a pour but de retarder la progression de la maladie. L'évolution et le pronostic de ce type de cancer sont actuellement mal décrits, ce qui rend difficile l'appréciation de l'efficacité différentielle du crizotinib avec les autres options actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Actuellement, il n'y a, au Québec, aucun traitement remboursé ciblant spécifiquement ROS1 et le crizotinib est la seule thérapie ciblée actuellement indiquée par Santé Canada.

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

Le besoin de thérapies efficaces, bien tolérées et ayant moins d'impact sur la qualité de vie est grand. Le crizotinib s'administrant par voie orale a un impact moindre sur les activités quotidiennes des patients que l'immunothérapie ou la chimiothérapie, qui nécessitent une administration parentérale par du personnel médical qualifié. La réduction des contraintes de l'administration du traitement permet aux patients de maintenir plus facilement un lien d'emploi ou leurs activités familiales.

**Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du crizotinib est démontrée pour le traitement du CPNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique.

**Motifs de la position unanime**

- Bien que les études soient non comparatives et incluent peu de patients, les résultats sont concordants d'une étude à l'autre. En raison de la faible prévalence du CPNPC ROS1+, des données d'un meilleur niveau de preuve seraient difficiles à obtenir.
- Le pronostic des patients atteints d'un CPNPC ROS1+ ainsi que la réponse aux traitements actuellement disponibles sont méconnus. En conséquence, il est difficile de quantifier avec certitude le bénéfice réel du crizotinib. Cependant, l'ampleur du taux de RTO et la durée de la réponse sont jugées cliniquement significatives.
- Le profil d'innocuité du crizotinib est favorable comparativement à celui d'une chimiothérapie comprenant un sel de platine et probablement favorable à celui de l'immunothérapie, car les effets indésirables de type immun sont rares mais significatifs.
- L'impact du crizotinib sur la qualité de vie reste incertain puisque les données disponibles sont issues d'études non comparatives à devis ouvert.
- Un besoin de santé est présent afin d'obtenir des thérapies permettant de prolonger la survie tout en ayant un profil d'innocuité favorable. Il s'agit de la première thérapie ciblant l'altération ROS1; elle comblerait donc un besoin de santé.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de crizotinib à la teneur de 200 mg ou 250 mg est de 130 $. Son coût de traitement sur 21 jours, à raison d'une dose quotidienne de 500 mg, est de 5 460 $. Ce coût est supérieur à celui d'un cycle de 21 jours d'un traitement associant le pemetrexed à un sel de platine (79 à 84 $), mais inférieur à celui du pembrolizumab en monothérapie (8 800 $). Il est à noter que la chimiothérapie et le pembrolizumab sont administrés sur un maximum de 6 cycles (suivi d'un entretien au pemetrexed) et de 35 cycles, respectivement. De plus, le pembrolizumab est réservé aux patients avec une tumeur dont le pourcentage de cellules exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg et d'une surface corporelle de 1,73 $m^2$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée, développée par Action Cancer Ontario, a été mise à la disposition de l'INESSS. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du crizotinib comparativement au pemetrexed associé à un sel de platine pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+. Cette analyse probabiliste :

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

- se base sur un arbre décisionnel pour déterminer la population ciblée et, ensuite, repose sur un modèle de Markov à cinq états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression (2e ou 3e intention de traitement), la fin de vie et la mort;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité de la cohorte de patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité d'une comparaison indirecte d'études réalisées sur les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+. Pour le crizotinib, les études EUROS1 (Mazières), de Shaw (2014) et de Wu sont retenues, alors que pour le pemetrexed associé à un sel de platine, les études de Drilon (2016), EUROS1 (Mazières), de Kim (2013), de Song (2016) et de Zhang (2016) sont conservées. L'étude PARAMOUNT (Paz-Ares 2013) permet de documenter l'importance de l'effet du pemetrexed en entretien. L'INESSS note que ces études ont été répertoriées en mai 2018 suivant une revue systématique des écrits scientifiques; de ce fait, les résultats d'intérêt de l'étude EUCROSS n'ont pu être inclus;
- dérive majoritairement ses valeurs d'utilité des résultats de qualité de vie des études PROFILE 1014 (Solomon 2014) et PROFILE 1007 (Shaw 2013) chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ALK+, supposant des valeurs semblables à celles des patients atteints d'un CPNPC ROS1+;
- est réalisée selon une perspective d'un système public de soin de santé incluant les coûts directs, soit ceux des analyses biomédicales, d'acquisition et d'administration des médicaments, du suivi médical, de gestion des effets indésirables et des soins de fin de vie.

Le ratio coût-utilité incrémental moyen du crizotinib est estimé à 273 286 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de 0 %. Selon l'approche déterministe également effectuée, le ratio serait plutôt de 271 418 $/QALY gagné et, en fonction des analyses de sensibilité réalisées, varierait de 174 419 à 606 640 $/QALY gagné.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse soit jugée adéquate, l'interprétation de ses résultats est jugée hasardeuse, particulièrement en raison de la faiblesse des données d'efficacité utilisée. En effet, les études étayant l'efficacité des traitements comparés sont regroupées et leurs résultats sont comparés de manière indirecte. Dans l'ensemble, elles comportent un faible nombre de sujets et sont très hétéroclites, notamment en ce qui concerne leur devis, les traitements étudiés, l'intention de traitement évaluée et les caractéristiques de base des sujets recrutés. De plus, aucun ajustement statistique n'a été effectué. Enfin, ces données sont jugées insuffisantes pour permettre à la structure du modèle à cinq états de santé de simuler adéquatement les issues cliniques et les coûts des deux parcours de soins. Par conséquent, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficience du crizotinib pour cette indication.

Suivant ces constats, il s'est servi du modèle pharmacoéconomique pour traduire, sous la forme de scénarios exploratoires, l'incertitude sur l'estimation de certains paramètres clés de l'analyse. Ceux ayant une incidence importante sur les résultats sont abordés ci-dessous :

- Coût des analyses biomédicales : Le coût de l'analyse biomédicale par immunohistochimie (IHC) et par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) permettant la détection et la confirmation des tumeurs ROS1+ a été revu à la hausse, notamment en tenant compte des valeurs pondérées de 167,01 $ (IHC) et de 156,98 $ (FISH) estimées pour ces analyses. De plus, ce coût tient compte de

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

la rémunération du médecin anatomo-pathologiste et du nombre de patients présumés traités annuellement (n = 15).

- Coût des ressources médicales : Les coûts mensuels de suivi (763 $) ont été revus à la baisse, tout comme les frais mensuels d'administration du crizotinib (195 $). Ils tiennent compte des frais inférieurs en examens d'imagerie et, dans le cas du crizotinib, se limitent aux services professionnels du pharmacien ainsi qu'à la marge bénéficiaire du grossiste.
- Efficacité du crizotinib : Au lieu des résultats regroupés, seules les données d'efficacité provenant de l'étude PROFILE 1001 sont retenues.
- Efficacité comparative : Au lieu des résultats regroupés, les données d'efficacité de l'étude PROFILE 1014 sont retenues. Cette modification présume des résultats cliniques semblables entre les populations ROS1+ et ALK+ exposées aux mêmes traitements, en première intention.
- Traitements d'entretien et subséquents : Une plus grande utilisation du pemetrexed en entretien est présumée, compte tenu du fait qu'il constitue un standard de soins en première intention de traitement. De plus, à la progression de la maladie, il est supposé que l'immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab et atezolizumab) serait préférée au docetaxel.
- Valeurs d'utilité : La valeur (0,666) des deux états de santé de survie après la progression a été rehaussée afin de mieux tenir compte des bénéfices, pour les patients, d'un contrôle subséquent de leur maladie jusqu'à l'état de fin de vie. Les valeurs tirées de l'étude de Labbé (2017) et de ses évaluations antérieures des immunothérapies (INESSS 2016a et 2016b) ont été retenues.

Dans l'ensemble, la modification de ces paramètres dans différents scénarios, ajoutés à d'autres modifications de moindre importance, génère des résultats qui varient de 235 031 $/QALY gagné (scénario optimiste) à 447 947 $/QALY gagné (scénario pessimiste). Ces scénarios présument un gain de survie sans progression moyen variant de 2 à 11 mois et de survie globale moyen variant de 7 à 16 mois, ce dernier se traduisant par une proportion additionnelle de patients en vie à 5 ans, variant de 5,1 à 14,0 % en faveur du crizotinib. Selon les experts consultés, et en tenant compte de l'arsenal thérapeutique limité actuel, un gain de survie est plausible. Toutefois, compte tenu du fait qu'il n'est d'aucune façon étayé par des données comparatives probantes, l'INESSS ne peut exclure des résultats plus élevés que 447 947 $/QALY gagné. Il est important de rappeler que ces résultats constituent des mesures imparfaites de l'efficience et que des données cliniques de meilleure qualité sont requises pour apprécier adéquatement cet aspect.

Notons que l'efficience du crizotinib par rapport au pembrolizumab en monothérapie, pour les patients avec une tumeur ROS1+ et dont le pourcentage de cellules exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %, n'a pas été évaluée et est donc inconnue. Selon les experts consultés, le crizotinib serait l'option thérapeutique favorisée en première intention pour cette sous-population représentant environ 30 % de la population totale et l'immunothérapie serait repoussée, le cas échéant, au moment de la progression de la maladie.

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

**Test diagnostic compagnon**

L'INESSS a récemment recommandé l'introduction de l'analyse ROS1 par IHC dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* conditionnellement à l'inscription du crizotinib

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

sur les listes (INESSS 2019). L'organisation des services entourant l'accessibilité à ce test et de la confirmation de son résultat par FISH, qui s'ajoute à l'ensemble des autres actuellement réalisés, devrait permettre l'obtention du résultat dans un délai raisonnable afin de ne pas retarder le début du traitement. De plus, une incidence budgétaire sur trois ans de 2 329 655 $ a été estimée pour la réalisation de ces analyses (12 750 analyses par IHC et 1 275 analyses par FISH). À ces coûts s'ajoutent les frais de rémunération du médecin anatomo-pathologiste (140 250 $).

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire visant l'ajout d'une indication reconnue au crizotinib pour le traitement d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+ est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

| Paramètres | FABRICANT | INESSS |
|---|---|---|
| **POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT** | | |
| Nombre de nouveaux cas de CPNPC (3 ans) | 5 916, 6 068, 6 220 | s. o. |
| Proportion des nouveaux cas au stade localement avancé ou métastatique | [redacted] % | s. o. |
| Proportion des CPNPC admissibles à l'analyse biomédicale permettant la détection d'une tumeur ROS1+ (3 ans) | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | s. o. |
| Proportion de CPNPC ROS1+ | [redacted] % | s. o. |
| Proportion de patients traités en première intention de traitement | [redacted] % | s. o. |
| Nombre de personnes admissibles au traitement (3 ans) | [redacted], [redacted], [redacted] | 15, 15, 15[a] |
| **MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS** | | |
| Parts de marché du crizotinib | [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % | 100 % |
| Provenance des parts de marché | Pemetrexed/ sel de platine | Pemetrexed/ sel de platine (70 %) et pembrolizumab (30 %) |
| **COÛT DES TRAITEMENTS** | | |
| Coût moyen des traitements | | |
| Crizotinib | [redacted] $ | 170 676 $ |
| Pemetrexed/sel de platine | [redacted] $[b] | 18 406 $ |
| Pembrolizumab | s. o. | 151 664 $ |

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; s. o. : Sans objet.

a Estimations dérivées des données de facturation de la mesure du patient d'exception de la RAMQ sur la période s'échelonnant de juin 2018 à mai 2019.

b Un coût moyen moindre ([redacted] $) de ce régime de chimiothérapies est présumé en deuxième intention de traitement.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés. Les modifications ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

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

- Nombre de personnes admissibles au traitement : Au lieu de retenir l'approche épidémiologique du fabricant, l'INESSS a dérivé ce nombre à partir des données de facturation issues de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Un nombre légèrement plus important que celui observé est présumé en raison de la systématisation, pour l'ensemble des CPNPC localement avancé ou métastatique, des analyses biomédicales suivant leur ajout au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Enfin, en l'absence de signaux contraires et en raison du faible nombre de cas incidents, il est présumé relativement stable dans le temps. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Parts de marché du crizotinib : Il est supposé que le crizotinib s'approprierait l'ensemble des parts de marché. Toutefois, une introduction progressive des patients dans l'analyse est plutôt effectuée, ce qui représente environ un nouveau patient par mois amorçant le crizotinib. Ce changement réduit de façon importante l'impact budgétaire.
- Choix des comparateurs : En plus du pemetrexed associé à un sel de platine, l'INESSS considère le pembrolizumab en monothérapie pour une fraction (30 %) de la population admissible à le recevoir en première intention. Ce changement réduit l'impact budgétaire net.
- Coût moyen de traitement : L'INESSS retient dans son analyse le coût du crizotinib sur trois ans, provenant de l'analyse pharmacoéconomique, et un prix moindre pour les fioles de pemetrexed et des sels de platine. Ces derniers sont plutôt tirés des prix négociés du regroupement d'achats Sigma Santé des établissements de santé. Un poids moyen de 70 kg ainsi qu'une surface corporelle moyenne de 1,73 $m^2$ sont présumés dans le calcul de ces coûts. Ces modifications ont pour conséquences de réduire le coût du traitement estimé et d'augmenter les impacts budgétaires brut et net.

Cette analyse comporte toutefois une limite : elle ne tient pas compte du fait que certains patients pourraient être admissibles à une immunothérapie à la progression de leur maladie. En raison de la pauvreté des données cliniques disponibles, les conséquences de cet aspect sur l'incidence budgétaire sont difficilement quantifiables.

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

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Xalkori[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+ (INESSS)**

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **IMPACT BRUT** | | | | |
| RAMQ[a] | 780 526 $ | 1 224 224 $ | 1 495 299 $ | 3 500 049 $ |
| Nombre de personnes | 15 | 15 | 15 | 45 |
| **IMPACT NET** | | | | |
| RAMQ[b] | 785 011 $ | 1 231 261 $ | 1 503 921 $ | 3 520 193 $ |
| Établissements | -295 300 $ | -440 434 $ | -458 091 $ | -1 193 825 $ |
| Total | 489 711 $ | 790 827 $ | 1 045 831 $ | 2 326 368 $[c] |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d] | | | 1 470 680 $ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e] | | | 3 182 058 $ |

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 En tenant compte du fait que le crizotinib est remboursé pour [redacted] patients par année dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, l'impact budgétaire pourrait être beaucoup plus faible.
d Les estimations tiennent compte d'un nombre inférieur de nouveaux patients par année, soit 9 au lieu de 15.
e Les estimations tiennent compte d'un nombre supérieur de nouveaux patients par année, soit 21 au lieu de 15.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 3,5 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au crizotinib. Une réduction des coûts d'environ 1,2 M$ est toutefois attendue sur le budget des établissements de santé pour cette même période. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 45 patients seraient traités au cours de ces années. Notons qu'étant donné que le crizotinib a déjà été remboursé pour [redacted] patients au cours de la dernière année dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, l'impact budgétaire net pourrait être beaucoup plus faible.

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

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

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au crizotinib pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+, si les conditions sont respectées.

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

**Motifs de la position unanime**

- Bien que les études soient non comparatives et incluent peu de patients, les résultats sont concordants d'une étude à l'autre. En raison de la faible prévalence du CPNPC ROS1+, des données d'un meilleur niveau de preuve seraient difficiles à obtenir.
- Le pronostic des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+ ainsi que la réponse aux traitements actuellement disponibles sont méconnus. En conséquence, il est difficile de quantifier avec certitude le bénéfice réel du crizotinib. Cependant, l'ampleur du taux de RTO et la durée de la réponse sont jugées cliniquement significatives.
- Le profil d'innocuité du crizotinib est favorable comparativement à celui d'une chimiothérapie comprenant un sel de platine et probablement favorable à celui de l'immunothérapie, car les effets indésirables de type immun sont rares mais significatifs.
- Un besoin de santé est présent afin d'obtenir des thérapies permettant de prolonger la survie et ayant un profil d'innocuité favorable. Il s'agit de la première thérapie qui cible l'altération ROS1; elle comblerait donc un besoin de santé.
- L'organisation des services entourant la disponibilité du test diagnostic compagnon doit permettre une obtention rapide des résultats.
- Considérant la faiblesse des données d'efficacité comparatives, il est difficile d'apprécier convenablement l'efficience du crizotinib pour cette indication. Les scénarios exploratoires effectués ne démontrent pas que le crizotinib est efficient par rapport au pemetrexed associé à l'un des sels de platine. De plus, par rapport au pembrolizumab, son efficience est inconnue.
- Afin de déterminer, de confirmer et de traiter au crizotinib les patients (n = 45) atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ROS1+ au cours des trois années suivant son remboursement, une incidence budgétaire importante sur le système de santé est anticipée, soit environ 4,8 M$. Le crizotinib a déjà été remboursé pour [redacted] patients durant la dernière année dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Cette incidence pourrait être beaucoup plus faible.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Xalkori[MC] pour le traitement du CPNPC ROS1+ localement avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si le test diagnostic compagnon était introduit au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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

**INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- À partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix du crizotinib réduit l'impact budgétaire net sur trois ans d'environ 35 000 $.
- L'INESSS a transmis à la ministre, en avril 2019, une recommandation d'ajout d'indication reconnue au pembrolizumab (Keytruda[MC]) en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base d'un sel de platine pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade métastatique. Advenant son remboursement pour cette indication, cette association deviendrait, avec le pembrolizumab administré en monothérapie, le principal comparateur en pharmacoéconomie et le principal détenteur des parts de marché. L'efficience du crizotinib, tout comme l'incidence budgétaire de son remboursement dans ce nouveau contexte de soin, est inconnue.

**PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**


- **Domblides C, Antoine M, Lavole A, et coll.** Crizotinib for ROS1-rearranged non-small cell lung cancer patients. Bull Cancer 2017;104(4):303-10.
- **Drilon A, Bergagnini I, Delasos L, et coll.** Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. Ann Oncol. 2016;27(7):1286-91.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et coll.** Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378(22):2078-92.
- **Institut nationnel d'excellence en santé et en services sociaux.** Keytruda[MC] - Cancer du poumon non à petites cellules. Décembre 2016 (2016a).
- **Institut nationnel d'excellence en santé et en services sociaux.** Opdivo[MC] - Cancer du poumon non à petites cellules. Août 2016 (2016b).
- **Institut nationnel d'excellence en santé et en services sociaux.** Évaluation de huit analyses pour la mise à jour du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies. Mai 2019.
- **Joshi A, Pande N, Noronha V, et coll.** ROS1 mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes. Ecancermedicalscience 2019;13:900.
- **Kim HR, Lim SM, Kim HJ, et coll.** The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. Ann Oncol. 2013;24(9):2364-70.
- **Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, et coll.** Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. Clin Lung Cancer. 2017;18(4):388-395.e4.
- **Lim SM, Kim HR, Lee JS, et coll.** Open-Label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. J Clin Oncol 2017;35(23):2613-8.
- **Lin JJ, Ritterhouse LL, Ali SM**, **et coll.** ROS1 Fusions rarely overlap with other oncogenic drivers in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2017;12(5):872-77.
- **Mazieres J, Drilon AE, Mhanna L, et coll**. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). J Clil Onco 2018;36(15):9010.
- **Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et coll.** Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and ROS1 rearrangement : results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol 2015;33(9):992-9.
- **Michels S, Bartomeu M, Schildhaus HU, et coll.** Safety and efficacy in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS) : A European phase 2 clinical trial. J Thorac Oncol 2019 Jul; 14(7):1266-76.



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

- **Michels SYF, Franklin J, Massuti B, et coll.** Crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS) : a european phase II clinical trial-updated report on progression-free and overall survival. ASCO 2019 Jun.
- **Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, et coll.** PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31(23):2895-902.
- **Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et coll.** Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013 20;368(25):2385-94.
- **Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et coll.** Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371(21):1963-71.
- **Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et coll.** Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer (NSCLC) : update results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol 2019.6 p.
- **Société canadienne du cancer** (SCC): Statistiques canadiennes sur le cancer - Rapport spécial de 2018. In. Toronto (ON); 2018.
- **Solomon BJ, Mok T, Kim DW et coll.** First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014 4;371(23):2167-77.
- **Song Z, Su H, Zhang Y.** Patients with ROS1 rearrangement-positive non-small-cell lung cancer benefit from pemetrexed-based chemotherapy. Cancer Med. 2016;5(10):2688-93.
- **Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et coll.** RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med 2012;18(3):378-81.
- **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et coll.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205-16.
- **Wu YL, Yang CHY, Kim DW, et coll.** Phase II study of crizotinib in east asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018;36:1405-11.
- **Zhang L, Jiang T, Zhao C et coll.** Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. Oncotarget. 2016 15;7(46):75145-54.

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

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

| Fabricant | Marque de commerce | Dénomination commune | Forme | Teneur | Recommandation | Précisions/listes/conditions |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CELGENE | Pomalyst | pomalidomide | Caps. | 1 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication reconnue à la liste des médicaments - Établissements<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| CELGENE | Pomalyst | pomalidomide | Caps. | 1 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| CELGENE | Pomalyst | pomalidomide | Caps. | 2 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication reconnue à la liste des médicaments - Établissements<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| CELGENE | Pomalyst | pomalidomide | Caps. | 2 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| CELGENE | Pomalyst | pomalidomide | Caps. | 3 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication reconnue à la liste des médicaments - Établissements<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| CELGENE | Pomalyst | pomalidomide | Caps. | 3 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| CELGENE | Pomalyst | pomalidomide | Caps. | 4 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication reconnue à la liste des médicaments - Établissements<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| CELGENE | Pomalyst | pomalidomiide | Caps. | 4 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| FERRING | Rekovelle | follitropine delta | Sol. Inj. S.C. (stylo) | 12 mcg/ 0,36 ml | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception |
| FERRING | Rekovelle | follitropine delta | Sol. Inj. S.C. (stylo) | 36 mcg/ 1,08 ml | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception |
| FERRING | Rekovelle | follitropine delta | Sol. Inj. S.C. (stylo) | 72 mcg/ 2,16 ml | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception |
| PFIZER | Trazimera | trastuzumab | Pd. Perf. I.V. | 150 mg | Inscription - Avec conditions | Liste des médicaments - Établissements<br>Médicament d'exception |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PFIZER | Trazimera | trastuzumab | Pd. Perf. I.V. | 440 mg | Inscription - Avec conditions | Liste des médicaments - Établissements<br>Médicament d'exception |
| PFIZER | Xalkori | crizotinib | Caps. | 200 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication aux listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Introduction du test diagnotic compagnon<br>Atténuation du fardeau économique |
| PFIZER | Xalkori | crizotinib | Caps. | 250 mg | Inscription - Avec conditions | Ajout d'une indication aux listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Introduction du test diagnotic compagnon<br>Atténuation du fardeau économique |
| ROCHE | Tecentriq | atézolizumab | Sol. Perf. I.V. | 60 mg/ml (20 ml) | Refus d'incription | Ajout d'une indication reconnue à la liste des médicaments - Établissements |
| SANOFIAVEN | Cerdelga | éliglustat | Caps. | 84 mg | Refus d'incription | Listes des médicaments<br>Valeur thérapeutique |
| SANOFIAVEN | Praluent | alirocumab | Sol. Inj. S.C. (ser) | 150 mg/ml (1 ml) | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| SANOFIAVEN | Praluent | alirocumab | Sol. Inj. S.C. (ser) | 75 mg/ml (1 ml) | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| SANOFIAVEN | Praluent | alirocumab | Sol. Inj. S.C. (stylo) | 150 mg/ml (1 ml) | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| SANOFIAVEN | Praluent | alirocumab | Sol. Inj. S.C. (stylo) | 75 mg/ml (1 ml) | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Médicament d'exception<br>Atténuation du fardeau économique |
| U.C.B. | Brivlera | brivaracétam | Sol. Inj. I.V. | 10 mg/ml (5 ml) | Inscription - Avec conditions | Liste des médicaments - Établissements<br>Médicament d'exception<br>Modification de l'indication reconnue de Vimpat MC |
| U.T.C. | Unituxin | dinutuximab | Sol. Perf. I.V. | 3,5 mg/ml (5 ml) | Inscription - Avec conditions | Liste des médicaments - Établissements<br>Médicament d'exception<br>Inscription de Proleukin MC<br>Atténuation du fardeau économique |
| ViiV | Dovato | dolutégravir sodique/lamivudine | Co. | 50 mg - 300 mg | Inscription - Avec conditions | Listes des médicaments<br>Atténuation du fardeau économique |

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